



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ROGÉRIO NABOR KONDO

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OLFATÓRIO EM PACIENTES
COM HANSENÍASE**

Londrina
2022

ROGÉRIO NABOR KONDO

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OLFATÓRIO EM PACIENTES
COM HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina para obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri

Londrina
2022

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

K83p Kondo, Rogério Nabor .
Avaliação do acometimento olfatório em pacientes com hanseníase / Rogério Nabor Kondo. - Londrina, 2022.
71 f. : il.

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, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Hanseníase - Tese. 2. Olfato - Tese. 3. Transtorno de olfato - Tese. 4. Doenças nasais - 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

ROGÉRIO NABOR KONDO

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OLFATÓRIO EM PACIENTES
COM HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina para obtenção de título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Rubia Casagrande
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Universidade Estadual Paulista – UNESP

Londrina, 01 de setembro de 2022.

Dedico este trabalho ao meu pai, Antonio (em memória), que me sempre incentivou aos estudos; à minha mãe, Miako, que me deu esperanças e conforto; aos meus irmãos (Oswaldo, Edson, João e Marcos) e irmãs (Neuza, Neide, Maria e Neide) que ajudaram a cuidar de mim quando criança; à minha família, esposa (Deise) e filhos (Rafael e Heloísa), pelo apoio sentimental nos estudos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri, por aceitar a me orientar, com muita paciência e sabedoria, um verdadeiro exemplo de professor a ser seguido, que terei eterna gratidão.

A todos meus professores de pós-graduação que dedicaram seu tempo para me ensinar e guiar minha busca aos conhecimentos.

Aos Profs. Drs. Paulo Muller Ramos, Hélio Amante Miot, Rúbia Casagrande e Waldiceu Aparecido Verri Junior por aceitarem a compor a banca examinadora e pelas suas valiosas considerações para melhoria do estudo.

À Dra Cristina Maria Aranda, dermatologista, que me ajudou na captação de pacientes.

À médica residente Milene Cripa Pizzato de Araújo que ajudou nas aplicações dos testes olfatórios e nos formulários.

Ao Prof. Dr. Airton dos Santos Gon, preceptor de minha residência, colega de docência, meu chefe atual, fonte de conhecimentos e sabedoria.

Aos demais ex-docentes de minha residência, Prof. Dr. Lorivaldo Minelli, Prof. Mauro Filgueiras Mendes, Prof. Helio Celestino da Silva e Prof. Rubens Pontello, que me ensinaram tudo sobre a especialidade.

Meus demais colegas docentes da dermatologia da UEL, Profa. Ma. Bruna Tuma, Prof. Me. Cassio Rafael Moreira e Profa. Ma. Ligia Marcia Mario Martin, que me ajudam a lecionar.

À Profa. Ma. Priscila Daiane Pavezzi, minha ex-residente, pelas dicas e incentivo do Mestrado

Aos meus outros residentes e ex-residentes da dermatologia, por quem busco maiores conhecimentos.

Aos meus alunos e ex-alunos de graduação, que já me chamavam de mestre muito antes de obter o título.

À Policlínica Municipal de Saúde de Londrina e ao Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (CISMEPAR) que me permitiram realizar a pesquisa em suas instituições.

À Amanda Maehara Kondo, sobrinha e afilhada, pela confecção das ilustrações.

Minhas secretárias (Janaina e Cláudia) que solucionaram minha agenda durante o mestrado.

Aos pacientes que participaram do estudo e permitiram-me concluir a pesquisa.

À minha família, que caminha ao meu lado, independente dos meus resultados.

KONDO, Rogério Nabor. **Avaliação do acometimento olfatório em pacientes com hanseníase**. 2022. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

RESUMO

Introdução: O efeito da hanseníase sobre o olfato ainda não está totalmente estabelecido. Os estudos existentes que se baseiam apenas na percepção dos pacientes podem estar subestimando ou superestimando a mudança na percepção do olfato. O Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) é um método que continua a ser validado até os dias atuais, sendo considerado um teste padrão por ser psicofísico. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo ratificar a existência de envolvimento olfativo em pacientes com hanseníase e estimar sua prevalência por meio da aplicação de um teste psicofísico além de comparar os resultados com o grupo controle. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, controlado, no qual foram recrutados indivíduos expostos (com hanseníase) e não expostos (sem hanseníase). Para cada indivíduo exposto (com hanseníase), selecionamos dois indivíduos controle (sem hanseníase). Controles e pacientes com hanseníase e sem histórico de infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) foram testados com o UPSIT. Foram considerados valores de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Recrutamos 108 indivíduos, 36 com hanseníase e 72 do grupo controle. A maioria dos pacientes com hanseníase apresentava disfunção olfativa [$n = 33, 91,7\%$ (IC 95%: 77,5%-98,3%)] vs. grupo controle [$n = 28, 38,9\%$ (IC 95%: 27,6%-51,1%)], mas apenas dois (5,6%) apresentavam queixas olfativas. A função olfativa foi significativamente pior entre os pacientes com hanseníase [UPSIT hanseníase = 25,2 (IC 95%: 23,1–27,3) versus grupo controle UPSIT = 34,1 (IC 95%: 33,0–35,3); $p < 0,001$]. O risco de perda olfativa foi maior no grupo com hanseníase [OR: 19,5 (IC 95%: 5,18–105,70; $p < 0,001$)]. **Conclusões:** Este estudo observou que a disfunção olfativa foi altamente prevalente em pacientes com hanseníase, embora esses pacientes tivessem pouco ou nenhum autoconhecimento sobre a doença. O resultado implica que é importante avaliar o olfato em indivíduos infectados.

Palavras-chave: hanseníase; olfato; anosmia; transtornos do olfato; doenças nasais; deformidades adquiridas nasais.

KONDO, Rogerio Nabor. **Evaluation of olfactory impairment in patients with leprosy**. 2022. 71 p. Dissertation (Master's in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina, 2022.

ABSTRACT

Introduction: The effect of leprosy on the sense of smell is not yet fully established. Existing studies that rely only on patients' perception may be underestimating or overestimating the change in smell perception. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) is a method that continues to be validated to the present day, which is considered a standard test as it is psychophysical. **Objectives:** This study aims to ratify the existence of olfactory involvement in leprosy patients and estimate its prevalence by applying a psychophysical test in addition to comparing the results with the control group. **Methods:** A cross-sectional, controlled study was undertaken, in which exposed (with leprosy) and non-exposed (without leprosy) individuals were recruited. For each exposed individual (with leprosy), we selected two control individuals (without leprosy). Controls and patients with leprosy and no history of infection with the new coronavirus (COVID-19) were tested with the UPSIT. P values <0.05 and a confidence interval of 95% were considered. **Results:** We recruited 108 individuals, 36 with leprosy and 72 from the control group. Most leprosy patients had olfactory dysfunction [n = 33, 91.7% (CI 95%: 77.5%–98.3%)] vs. control group [n = 28, 38.9% (CI 95%: 27.6%-51.1%)], but only two (5.6%) had olfactory complaints. Olfactory function was significantly worse among leprosy patients [UPSIT leprosy = 25.2 (CI 95%: 23.1–27.3) vs. UPSIT control group = 34.1 (CI 95%: 33.0–35.3); p<0.001]. The risk of olfactory loss was higher in the leprosy group [OR: 19.5 (CI 95%: 5.18–105.70; p < 0.001)]. **Conclusions:** This study reports that olfactory dysfunction was highly prevalent in patients with leprosy, although these patients had little or no self-knowledge of the disorder. The result implies that it is important to assess the sense of smell in infected individuals.

Key words: leprosy; smell; anosmia; olfaction disorders; nose diseases; noses deformities, acquired.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Transformação de moléculas olfatórias em impulso elétrico.....	28
Figura 2 -	Mucosa olfatória.....	29
Figura 3 -	Bulbo olfatório e nervos olfatórios.....	29
Figura 4 -	Trato olfatório. Processamento de informações olfativas.....	30
Figura 5 -	Odorantes de ambiente doméstico.....	32
Figura 6 -	Livretos do Teste de Identificação do Olfato.....	34
Figura 7 -	Modelo de uma página do livreto do UPSIT.....	34
Figura 8 -	“Paciente” com livreto em mãos realizando o teste.....	35
Figure 1 -	Correlation between University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and treatment duration in months. (artigo).....	49

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Livretos do UPSIT com as respectivas substâncias.....	35
Tabela 2 -	Classificação da pontuação masculina no UPSIT	36
Tabela 3 -	Classificação da pontuação feminina no UPSIT	36
Tabela 4 -	Table 1 – Clinical and demographic characteristics (N=108) (artigo).....	46
Tabela 5 -	Table 2 – UPSIT according to sex distribution (N=108) (artigo)	48
Tabela 6 -	Table 3 – UPSIT correlation coefficients with the select characteristics (N=108) (artigo).....	48
Tabela 7 -	Table 4 – Percentage of correct answers for each odorant between patients with leprosy group and control group (N=108). (artigo).....	50

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MH	Moléstia de Hansen
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
M.leprae	Mycobacterium leprae
PQT	Poliquimioterapia
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
OMS	Organização Mundial da Saúde
a.C.	Antes de Cristo
ZN	Ziehl-Neelsen
PGL	Glicopeptídeos fenólicos Ig Imunoglobulina
Mbp	Megabases
IgA	Imunoglobulina tipo A
NK	Natural Killer
LT	Linfócitos T
MCO	Macrófago
Th1	Linfócitos T helper 1
Th2	Linfócitos T helper 2
CD4	Grupamento de linfócitos de diferenciação 4
CD8	Grupamento de linfócitos de diferenciação 8
IFN- γ	Interferon-gama
IL	Interleucina
TNF- α	Fato de necrose tumoral alfa
LB	Linfócito B
TGF- β	Fator transformador de crescimento beta
TT	Hanseníase Tuberculóide
DT	Hanseníase Dimorfa-tuberculoide
DD	Hanseníase Dimorfa-dimorfa
DV	Hanseníase Dimorfa-virchoviana
VV	Hanseníase Vichoviana
I	Hanseníase Indeterminada
PB	Paucibacilar
MB	Multibacilar
IM	Índice morfológico
IB	Índice bacteriológico

SÍMBOLOS

Cm	centímetro
mm	milímetro
+	mais
1+/3+	uma cruz de três cruces
-	menos
Mg	miligrama
Kg	quilo
=	igual
<	menor
>	maior
±	mais ou menos
%	porcentagem
DP	desvio padrão
p	significância estatística
IC	intervalo de confiança
R ²	coeficiente de determinação múltipla
AIC	critério de informação de Akaike
Rho	coeficiente de correlação de Spearman
OR	Odds ratio

Esta dissertação está de acordo com as normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO NA LITERATURA	17
2.1	HISTÓRIA DA HANSENÍASE NO MUNDO E NO BRASIL	17
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	18
2.3	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DO AGENTE ETIOLÓGICO	19
2.4	TRANSMISSÃO	20
2.5	IMUNOLOGIA	21
2.6	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E OPERACIONAL	22
2.7	DIAGNÓSTICO	23
2.7.1	Baciloscopia	23
2.7.2	Teste de Mitsuda	24
2.7.3	Histopatológico	24
2.7.4	Teste Sorológico.....	25
2.8	REAÇÕES HANSÊNICAS	25
2.9	TRATAMENTO.....	26
2.10	PROFILAXIA	26
2.11	GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA	27
2.12	ACOMENTIMENTO OLFATÓRIO	27
2.12.1	Anatomia Relacionada ao Olfato	27
2.12.2	Fisiologia do Olfato	31
2.12.3	Fatores Relacionadas ao Olfato	31
2.12.4	Avaliação do Olfato.....	32
2.12.5	Hanseníase e Olfato.....	33
3	JUSTIFICATIVA	37
4	OBJETIVOS	37
4.1	OBJETIVO GERAL	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
5	METODOLOGIA	38

5.1	DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/AMOSTRAGEM/AMOSTRA	38
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	39
5.3	AS VARIÁVEIS	40
5.3.1	Variáveis Qualitativas	40
5.3.2	Variáveis Quantitativas	40
5.4	INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	40
5.5	TABULAÇÃO E O TRATAMENTO DOS DADOS	41
5.6	PROTOCOLO DE ÉTICA.....	41
6	RESULTADOS	42
6.1	ARTIGO	43
7	CONCLUSÕES	57
8	REFERÊNCIAS	58
	ANEXOS	63
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	63
	ANEXO B – Termo de Confiabilidade e Sigilo	65
	ANEXO C – Documento de Aprovação do Comitê de Ética da UEL	66
	APÊNDICE	70

1 INTRODUÇÃO

A doença de Hansen, Moléstia de Hansen (MH) ou hanseníase é uma doença neurocutânea granulomatosa crônica causada pelo bacilo ácido-álcool-resistente (BAAR), não cultivável, *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*).¹ Esse agente infeccioso se multiplica lentamente sendo o período de incubação longo (cerca de 5 anos).²

Na história da humanidade, provavelmente nenhuma doença gerou estigma social tão intenso quanto à hanseníase, sempre associada com conceitos tais como pecado, impureza e punição.³ Mesmo com o progresso no tratamento médico da doença, o que ocasionou a cura, alguns pacientes mantêm o diagnóstico em segredo, com o temor de uma imagem negativa e estigmatizante, como ocorrido ao longo história.⁴

Apesar do empenho em sua erradicação,⁵ a hanseníase faz parte do grupo das doenças negligenciadas e o Brasil ainda continua sendo o segundo país em número de casos no mundo,⁶ antecedido apenas pela Índia.⁷ Aproximadamente, 94% dos casos novos diagnosticados nas Américas são notificados pelo Brasil, sendo as regiões de maior incidência nordeste, norte e centro oeste. Ao longo das últimas décadas, as taxas de prevalência têm declinado ano a ano, resultado da consolidação do tratamento poliquimioterápico (PQT).⁸

A hanseníase afeta as regiões mais frias do corpo, principalmente a pele, os nervos periféricos, os olhos e a mucosa do trato respiratório superior.¹ Portanto, influencia negativamente na audição,⁹ na visão,¹⁰ na gustação¹¹ e no olfato.¹² Os dados, embora limitados, sugerem que a disfunção olfatória, dependendo do método analisado, ocorre de 40% a 100% dos casos de hanseníase, e a perda olfativa poderia ajudar no início diagnóstico e na intervenção do paciente hanseníase.^{12,13} No entanto, testes olfativos sensíveis e atualmente validados não foram usados nesses estudos.

Assim como a deformidade nasal altera a qualidade de vida de muitos pacientes,¹⁴ a alteração olfativa pode contribuir, negativamente, no portadores de MH, uma vez que olfato influencia na nutrição, na segurança e no bem estar das pessoas.¹⁵ Diante disso, o presente estudo visa a ratificar a existência das disfunções olfativas e incentivar uma rotina de avaliação nos pacientes com hanseníase, através de um método psicofísico padrão, *University of Pennsylvania Smell Identification Test* ou Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT com 40 substâncias),¹⁶ por tratar-se do único a ser objetivo em relação aos demais e, que até o presente momento, ainda não foi utilizada para esse tipo de pesquisa.

2 REVISÃO NA LITERATURA

2.1 – HISTÓRIA DA HANSENÍASE NO MUNDO E NO BRASIL

Hanseníase é uma doença crônica, assim nomeado em homenagem ao médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, que descobriu a causa da enfermidade em 1873.¹⁷ Mas chamada internacionalmente de “lepra” (Leprosy em inglês), termo que no Brasil é de uso proibido pela lei nº 9.010/95 em administrações públicas,¹⁸ tem sua história desde 3000 anos antes de Cristo (a.C.).¹⁷

A origem do termo (Leprosy) vem do grego léprā, derivado de lepís ("escama"). Mas foi na Bíblia, o primeiro livro, mundialmente impresso, que teve seus relatos amplamente lidos e interpretados. Mas o termo bíblico hebraico usado para lepra era tzaraat que tinha dois significados: 1) à doença de pele; 2) ao estado de impureza ritual e punição pelos pecados. A lepra tornou-se permutável e estigmatizada com a lepra bíblica devido a essas duas traduções imprecisas. O hebraico tzaraat foi traduzido pela primeira vez para o grego como lepra no século VI e, mais tarde, a palavra lepra foi traduzida para o árabe como lepra no século IX.¹⁹

Ainda se desconhece a região de origem da doença. Há hipóteses do surgimento no continente africano ou no continente asiático, ainda que se considere o Oriente Médio como o local de propagação da doença para a Europa.¹⁷

Assim como em outras regiões do Novo Mundo (América do Norte, América Central e América do Sul), não havia hanseníase entre os nativos brasileiros (indígenas). A MH entrou no Brasil pelo litoral, com os primeiros colonizadores portugueses e com os escravos africanos, assim como, outros povos europeus também colaboraram para sua disseminação posteriormente.¹⁸

O primeiro censo de hanseníase no Brasil, foi de São Paulo, em 1822, executado pelo Visconde de Oeynhausen, cujos dados não são conhecidos integralmente. O segundo censo foi realizado em 1851. Outros censos foram realizados depois, observando um número crescente de casos, conforme o progresso econômico do país.²⁰

Entre 1920 a 1950, medidas de isolamento de pacientes com MH foram impostas em várias regiões do Brasil, nascendo os hospitais-colônias, o que gerou muita angústia nos pacientes e nos familiares. Outras discriminações, como a proibição do exercício em certas profissões pelos hansenianos, também ocorreram. Foi somente na década de 1950, que o tratamento da hanseníase é feito em nível ambulatorial, sendo o internamento compulsório dos doentes abolida por lei, em todo o Brasil, no ano de 1954.^{18,20}

Devido às discriminações no passado, ao estigma, ao preconceito e à confusão com o termo bíblico de impureza e de pecado, o termo “lepra”, no Brasil, é de uso proibido, conforme já citado (lei n.º 9.010/95), aconselhando o uso do termo hanseníase.¹⁸

2.2 – EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase é curável, mas permanece endêmica em mais de 140 países ao redor do mundo. Embora ter sido declarada "eliminada" como problema de saúde pública global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2000, aproximadamente 200 000 novos casos foram notificados em todo o mundo em 2017.²¹

A taxa de prevalência da hanseníase é calculada com o número de pacientes que estão recebendo a PQT por 10 000 habitantes, ou seja, que estão ainda em tratamento, em um determinado espaço geográfico e tempo. Para a maioria dos países esse período corresponde a 31 de dezembro do ano de referência, no entanto, para outros, esse período de avaliação de 12 meses se encerra em 31 de março. A utilidade desse indicador é medir a magnitude da endemia. No Brasil, as taxas são classificadas em: baixa (menos de 1 caso por 10 000 habitantes), média (1 a 4), alta (5 a 9), muito alta (10 a 19) e situação hiperendêmica (maior ou igual a 20). Quando a prevalência se mantém baixa (menor que 1), a hanseníase não é considerada um problema de saúde pública.¹

A taxa incidência ou de detecção de casos novos, por sua vez, é calculada com o número de casos novos de hanseníase por 100 000 habitantes, cuja utilidade é medir a força da morbidade, magnitude e tendência da endemia. No Brasil, adota-se a seguinte classificação: baixa (menor que 2,00 por 100 000 habitantes), média (2,00 a 9,99), alta (10,0 a 19,99), muito alta (20,00 a 39,99) e situação hiperendêmica (maior ou igual a 40,00). A OMS coleta dados sobre a hanseníase anualmente entre abril e junho, portanto, os dados epidemiológicos referentes ao ano de 2021 serão avaliados entre abril e junho de 2022.¹

A prevalência global de hanseníase pelo censo 2021, portanto ano-base 2020, mostrou uma queda para 127 506 casos novos (anos anteriores superior a 180 000), provavelmente devido à pandemia do novo coronavírus (COVID-19) que contribuiu negativamente pela redução de detecção de casos durante o período. Já a incidência mundial ano-base 2020 foi de 1,7 casos por 100 000 habitantes.²²

No Brasil, pelo censo 2021, portanto ano-base 2020, mostrou uma incidência de 22 067 casos novos (anos anteriores acima de 27 000 casos), com queda também devido à pandemia do COVID-19, com incidência de 8,4 casos por 100 000 habitantes, com 22 872 pacientes em tratamento, prevalência de 1,08 casos para 10 000 habitantes).²³

Segundo dados ainda de 2021, as regiões mais acometidas no Brasil, em ordem decrescente foram: Nordeste (42%), Centro-Oeste (22%), Norte (20%), Sudeste (16%) e Sul (3%).²³

No Paraná, já pelo ano base 2021, foram 409 casos novos (anos anteriores superiores a 500 casos), uma incidência de 3,5 casos para 100 000 habitantes. Em Londrina, pelo ano base 2021, foram 34 casos novos (ano anterior com 37), incidência de 5,86 casos para cada 100 000 habitantes e finalizando com 51 casos em tratamento, prevalência de 0,87 casos para 10 000 habitantes.²³

Apesar da cura de mais 15 milhões de pessoas em 20 anos após o emprego da PQT, o que significou a redução de cerca de 90% da prevalência global de hanseníase, a MH tem sido ainda negligenciada no mundo todo.^{24,25} O Brasil continua o segundo país em número de casos de hanseníase, só perdendo para a Índia.²⁶

2.3 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DO AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico é o bacilo, *M. leprae*, descoberto pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen.¹⁷ O bacilo tem alta infectividade e baixa patogenicidade, isto é, infecta muitas pessoas, no entanto só poucas adoecem. O homem é considerado a única fonte de infecção da hanseníase.²⁷

Uma das características do agente é ser gram-positivo e fortemente “bacilo álcool-ácido resistentes” (BAAR) quando submetidos à coloração de Ziehl-Neelsen (ZN). A propriedade do BAAR é devido à alta concentração de lipídeos que apresentam em sua parede espessa, formada principalmente pelos glicopeptídeos fenólicos (PGL) do tipo 1,2 e 3. O PGL-1 é de maior importância, pois é um antígeno espécie-específico e pode ser detectado no soro do doente através de imunoglobulina (Ig) M.¹

O *M. leprae* é um microrganismo intracelular obrigatório com um tropismo acentuado das células de Schwann, sendo o único bacilo patógeno humano capaz de invadir os nervos periféricos superficiais que se constitui a base das graves neuropatias responsáveis pela maioria das deformidades e incapacidades físicas associadas à hanseníase. Nos esfregaços de pele e nos cortes histológicos os bacilos são vistos predominantemente dentro de macrófagos, isolados ou formando aglomerados de inúmeros bacilos que recebem o nome de globias.^{1, 28}

Outra peculiaridade do bacilo é a de não se reproduzir em meios de culturas artificiais ou celulares, o que restringe para avanços em estudos relacionados ao patógeno. Por ser incultivável, a multiplicação do bacilo tem se limitado a inoculações em alguns modelos

animais como tatu e camundongos, para estudos, especialmente na área terapêutica e resistência medicamentosa.^{1,28}

O sequenciamento completo e a análise comparativa do genoma mostram que o *M. leprae* passou por um processo de evolução genômica redutiva, como resultado da mudança de estilo de vida e adaptação a diferentes ambientes. Alguns dos genes perdidos são homólogos aos das células hospedeiras. Assim, *M. leprae* reduziu o tamanho do seu genoma para 3,3 megabases (Mbp), contribuindo para obter o menor teor de genoma entre as micobactérias. O genoma do *M. leprae* contém 1.614 quadros de leitura aberta que codificam proteínas funcionais e 1.310 pseudogenes correspondentes a 41% do genoma, aproximadamente. Comparando a diferentes microrganismos, o *M. leprae* possui o maior conteúdo de pseudogenes entre bactérias patogênicas e não patogênicas e archaea (reino representado por um pequeno número de espécies procarióticas e unicelulares). A adaptação do patógeno em células hospedeiras, como as células de Schwann, provocou a redução do genoma e induziu a inativação de múltiplos genes.²⁸

Portanto, outra particularidade do *M. leprae* é que possui uma baixa variabilidade genética associada a uma evolução redutora, o que explica o bacilo ser altamente adaptado a um nicho ecológico específico, determinando pequena variabilidade clínica de resposta do hospedeiro à infecção.²⁸

2.4 – TRANSMISSÃO

O contágio dá-se através de eliminação do bacilo pelas vias aéreas (gotículas de aerossol) de uma pessoa doente não tratada, infectando pessoas susceptíveis que tenham contato próximo e prolongado. Outras prováveis vias de infecção humano-humano são pelo contato com lesões de pele (hansenomas ulcerados) contendo o agente causador. Os bacilos também são eliminados no leite materno, urina e fezes. Para a maioria dos autores, a mucosa nasal, além de fonte de eliminação, é também a principal via de penetração do bacilo.²⁷

Os reservatórios de infecção incluem os casos novos e recidivados não tratados, os casos não reconhecidos, os portadores saudáveis de bacilos (hanseníase latente) e o ambiente (solo e água). Os reservatórios de animais para *M. leprae* foram confirmados na América do Norte (tatus) e no Reino Unido (esquilo vermelho). A importância relativa desses reservatórios na transmissão não é bem compreendida.²⁹

Há hipóteses que a resistência e a suscetibilidade de desenvolver a doença estão geneticamente determinadas, o que explicaria, em partem, a alta infectividade e a baixa patogenicidade da hanseníase.²⁷

2.5 – IMUNOLOGIA

Assim como em qualquer infecção, primeira linha de defesa e barreira contra o bacilo de Hansen é a imunidade inata. É representada pela integridade dos epitélios, secreções e imunoglobulina tipo A (IgA) de superfície, células natural killer (NK), linfócitos T (LT) citotóxicos e macrófagos (MCO) ativados que podem destruir bacilos por autofagia. No entanto, o sistema imune inato pode não ser suficiente na eliminação dos patógenos e a infecção se instala.^{1,30}

Instalada a infecção, a fase inicial da resposta imunológica do hospedeiro ainda é indefinida. Citocinas e quimiocinas reguladoras da inflamação podem levar à proliferação de linfócitos T helper 1 (Th1) ou T helper 2 (Th2), que promoverão, respectivamente, resposta imune celular ou humoral ao *M. leprae*, o que determinará a evolução para o pólo tuberculoide (paucibacilar) ou virchoviano (multibacilar) da doença.^{1,31}

Análises do fenótipo dos LT mostram predomínio da população T helper CD4+ nas lesões tuberculoides e T helper CD8+ nas lesões virchovianas. Os clones CD4+, padrão Th1, produzem altos níveis de interferon-gama (IFN- γ), interleucina (IL)-2 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que ativam mecanismos efetores microbicidas nos macrófagos inibindo a proliferação do *M. leprae* e levando a formação do granuloma na tentativa de conter a doença. Nesses pacientes, os bacilos são escassos ou ausentes, caracterizando a doença paucibacilar (PB). Os clones CD8+, padrão Th2, produzem níveis altos de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que suprimem a atividade macrofágica, e baixos níveis de IFN- γ , contribuindo para o estímulo de linfócitos B (LB), com o aumento da resposta humoral e produção de anticorpos, mas que não protegem contra o bacilo intracelular, tornando o indivíduo mais susceptível à progressão da doença, caracterizando doença multibacilar (MB).^{1,31}

Dentre os anticorpos, está o anticorpo contra o glicolípideo-fenólico-tipo 1 (PGL-1), um antígeno específico do *M. leprae*, cujos níveis séricos são mais altos em pacientes com hanseníase virchoviana. Os episódios reacionais são descritos como fenômenos imunológicos agudos sobrepostos à evolução crônica e insidiosa da hanseníase. Na reação hansênica tipo 1, mediada por células ou de hipersensibilidade tardia (tipo IV de Gel e Coombs), ocorre um influxo de células T CD4+ e produção de IL-1, TNF- α , IL-2 e IFN- γ (padrão de resposta Th1) nas lesões. Na reação hansênica tipo 2 ocorre reação inflamatória por imunocomplexos (reação tipo III de Gel e Coombs), caracterizada pelo aumento de IL-6, IL-8, IL-10 (padrão de resposta Th2), além de TNF- α e fator transformador de crescimento beta (TGF- β), este último, suprime a ação dos macrófagos perpetuando a infecção.^{1,30,31}

2.6 – CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E OPERACIONAL

A classificação clínica da hanseníase atual segue, basicamente, a proposta por Ridley e Jopling, de 1966, que foi uma modificação da Classificação de Madri, criada por Rabello em 1953. Para Rabello a hanseníase era categorizada em pólo tuberculoide, pólo virchoviano e intermediário (dimorfo ou borderline), baseado na resposta Th1 (com resistência imunológica ao bacilo) ou na Th2 (sem resistência imunológica ao bacilo) ou na resposta intermediária, respectivamente. Já Ridley e Jopling classificavam, além da resistência imunológica, de acordo com estado clínico e histopatológico, subdividindo os dimorfos, com 5 categorias, em ordem decrescente da resposta imune: tuberculoide (TT), dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD), dimorfa-virchoviana (DV) e virchoviana (VV).^{32,33}

Atualmente, a forma indeterminada (I), considerada lesão precursora, também é utilizada na classificação. A hanseníase (I) é caracterizada por uma ou várias máculas (lesões sem relevos) hipocrômicas, pelo aparecimento de áreas com distúrbios da sensibilidade e por induzir resposta imune indiferenciada (ainda sem a definição Th1/Th2) que pode evoluir para a cura espontânea ou progredir para um dos pólos, tuberculoide (TT) ou virchoviano (VV), a depender das respostas Th1 ou Th2.³³

O espectro ou o pólo TT é caracterizado por menor número de lesões (menos que cinco lesões), como pápulas (lesões elevadas menores que 1 centímetro) ou placas (lesões elevadas maiores que 1 centímetro), bem delimitadas (borda bem nítidas) e anestésicas. Ao contrário, o espectro VV é disseminado com incontáveis lesões, com infiltrações, sem limites nítidos e anestésicos, lembrando uma “casca de laranja” e, quando atinge a face, esta pode aparentar uma “face leonina”. A forma instável DD apresenta placas e/ou máculas com um dos contornos nítidos (interno ou externo) e o outro mal delimitado (interno ou externo), sendo a borda externa mais comumente mal definida, e essas lesões lembram, muitas vezes, aspecto de “queijo suíço”. Já a forma DT apresenta uma semelhança com o pólo TT, mas com maior número de lesões, assim como a DV se assemelha ao VV, mas com menos lesões.³³

A forma TT, como já mencionado, tem padrão de resposta imune Th1, com baciloscopia negativa, formação de granuloma no exame histopatológico, com maior comprometimento neural e deformidades. Adicionalmente, dentro do pólo TT, tem-se a forma neurológica pura (NP), caracterizada por neuropatia sem lesões cutâneas típicas.³³

Já as formas DT, DD, DV e VV apresentam resposta Th2, com baciloscopia positiva, macrófagos com aspectos espumosos (células de Virchow) na histopatologia, acometimento neural irregular e não tão intenso.³³

A Organização Mundial da Saúde (OMS), para fins terapêuticos, classifica operacionalmente a hanseníase em duas categorias: paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB).

Essa classificação operacional foi revisada em 2017 e define as duas formas da seguinte maneira:³⁴

- a) Hanseníase Paucibacilar (MHPB): paciente com 1 a 5 lesões cutâneas, sem presença demonstrada de bacilos em baciloscopia;
- b) Hanseníase Multibacilar (MHMB): paciente com mais de cinco lesões de pele; ou com envolvimento dos nervos (neurite pura ou qualquer número de lesões de pele e neurite); ou com a presença demonstrada de bacilos em esfregaço de pele, independentemente do número de lesões cutâneas.

2.7 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase permanece baseado na presença de pelo menos um dos três sinais cardinais:³⁴ (1) perda definitiva da sensibilidade em área hipocrômica (hipopigmentada) ou eritematosa da pele; (2) nervo periférico espessado ou aumentado, com perda de sensibilidade e / ou fraqueza dos músculos supridos por esse nervo; ou (3) presença de BAAR em esfregaço de raspado intradérmico.

O diagnóstico clínico de hanseníase indeterminada e hanseníase PB pode ser um desafio. Por conseguinte, foram desenvolvidos ensaios laboratoriais sorológicos e outros para complementar os métodos de diagnóstico clínico.³³

2.7.1 – BACILOSCOPIA

A baciloscopia tem finalidade tanto diagnóstica e quanto para acompanhamento do tratamento. Baseia-se na detecção do BAAR em esfregaço dérmico, coletado de linfas de locais “frios”, padronizados em lóbulos de orelhas e cotovelos, além de áreas/lesões infiltradas de qualquer parte do corpo, pois são locais onde há maior chance de encontrar os bacilos.³³

Aconselha-se colher material de pelo menos quatro locais. Emprega-se a coloração de ZN, corando os bacilos em vermelho e avalia-se o índice morfológico (IM) e o índice baciloscópico (IB).³³

O IM determina a viabilidade bacilar e é representado pelo percentual de bacilos Íntegros (viáveis) em relação ao total de bacilos examinados. Os íntegros estão totalmente corados em vermelho e são vistos antes do tratamento ou na recidiva da hanseníase. Os fragmentados e os granulados apresentam, respectivamente, pequenas e grandes falhas de coloração, são inviáveis ou mortos e encontrados em pacientes tratados.³³

O IB representa a carga bacilar quantitativa (número de bacilos vistos) e é expresso de acordo com a escala logarítmica de Ridley, que varia de 0 a 6+. O IB médio deverá ser calculado pela soma dos índices encontrados em cada local da coleta, dividido pelo número

de locais da coleta. A baciloscopia negativa não exclui o diagnóstico. Nas formas I e TT e DT, a baciloscopia é geralmente negativa. Por outro lado, nas formas VV, DV e DD, a baciloscopia é positiva, auxiliando no diagnóstico. O IB diminui gradativa e lentamente com o tratamento, caindo, em média, uma unidade após um ano de tratamento e depois, 0,66 por ano.³³

2.7.2 – TESTE DE MITSUDA

O teste é uma inoculação intradérmica, semelhante ao teste tuberculínico/ Purified Protein Derivative (PPD). Realizada na área flexora do antebraço, com antígeno lepromina em solução salina, porém a leitura se faz em 28 dias. Considerada positiva quando surge uma pápula acima de 5 milímetros (mm). Classificada em cruces (+) conforme seu tamanho: menor que 5 mm (negativo); 5-10 mm (+ ou 1+/3+); 11-15 mm (++ ou 2+/3+); maior que 15 mm (+++ ou 3+/3+).³³

O Mitsuda mostra a resistência natural do indivíduo em relação ao bacilo, sendo positivo na forma TT, pólo com melhor imunidade celular (3+/3+), e se negativando no espectro VV (negativo). Na histopatologia da pápula se observa um granuloma tuberculoide.³³

O teste não é realizado com rotina, já que não serve para diagnóstico, tendo maior utilidade para se confirmar casos de formas neural pura.³³

2.7.3 – HISTOPATOLOGIA

São úteis no diagnóstico da hanseníase, na classificação das formas clínicas e na caracterização das formas reacionais.³³

O local de biópsia deve ser uma lesão cheia, pápula ou nódulo, ou borda de uma mancha ou placa por serem os locais mais ativos. No caso de biópsia de nervos periféricos, caso necessário, os nervos escolhidos devem ser os sensitivos, de fácil acesso, como os ramos superficiais do nervo radial e sural.³³

As biópsias são processadas e os cortes histológicos são corados pela hematoxilina e eosina (HE) e pelo método de Faraco-Fite para pesquisa de bacilos.³³

De modo geral, observa-se na forma indeterminada (I) um infiltrado inespecífico. No pólo TT e forma DT, um granuloma tuberculoide mais ou menos diferenciado, com células gigantes, epiteloideas e linfócitos, com bacilos geralmente ausentes. No pólo VV e forma DV, um granuloma macrófagico monótomio, com poucos linfócitos e numerosos bacilos e lipídeos no interior dos macrófagos (células de Virchow). Já na forma DD, um infiltrado misto (padrão tuberculoide e virchoviano).³³

2.7.4– TESTES SOROLÓGICOS

O glicolípido fenólico 1 (PGL-1) é constituinte de parede do *M. leprae*, espécie-específico, sendo detectado pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) da classe IgM em hansenianos. Já a presença de anticorpos anti-PGL-1 da classe IgG pode não significar doença ativa, mas uma infecção no passado.³³

Os anticorpos anti-PGL1 reflete a carga bacilar, ajudando na classificação das formas clínicas, com títulos elevados nos pacientes multibacilares (MB) e nos episódios reacionais, sendo baixos ou ausentes nos paucibacilares (PB). Auxiliam no monitoramento terapêutico e, a persistência ou aumento de títulos elevados em indivíduos tratados pode indicar resistência ou recidiva respectivamente.³³

Outros testes de diagnóstico rápido para detectar anticorpos contra o *M. leprae* também foram estudados nas Filipinas, como os testes On Site Leprosy Ab Rapid Test e Leprosy Detect™ fast ELISA apresentaram alta especificidade em pacientes MB (96,4 e 93,7%, respectivamente). Dado seu alto nível de especificidade, um resultado do On Site Leprosy Ab Rapid Test positivo é quase conclusivo de diagnóstico de hanseníase MB. Um resultado negativo não exclui, no entanto, em pacientes PB ou no estágio inicial de hanseníase MB.³⁵

Nos últimos anos, várias técnicas moleculares baseadas em reação em cadeia da polimerase (PCR) tornaram-se disponíveis para o diagnóstico de hanseníase com base na detecção de ácido desoxirribonucleico (DNA) de *M. leprae*.³⁶

2.8 – REAÇÕES HANSÊNICAS

A hanseníase é uma doença de evolução crônica, porém pode ser interrompida por fenômenos agudos que são denominados estados reacionais ou reações hansênicas.³³

A reação tipo 1 ou reação reversa (RR) se deve a liberação de antígenos pela destruição bacilar induzida pela resposta celular. É decorrente de hipersensibilidade tardia e ocorre nos pacientes TT ou DT. Relaciona-se à resposta imune celular contra antígenos micobacterianos e pode ser para melhora (reação reversa) ou para piora (reação descendente). As lesões prévias se tornam mais inflamatórias, hiperestésicas, eritematosas e edematosas, com posterior descamação, podendo ulcerar. Geralmente está associada a edema das extremidades, neurite e manifestações sistêmicas de graus variados.³⁷

A reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) decorre da deposição de imunocomplexos pela reação inflamatória sistêmica com liberação de TNF- α . Correspondem a reação tipo 3 de Gell e Combs. Manifesta-se por piora repentina nos pacientes VV e DV, com surgimento de nódulos inflamatórios subcutâneos de distribuição simétrica (eritema

nodoso hansênico), em qualquer região, ou lesões em alvo do tipo eritema multiforme. Sintomas gerais, como febre, mal-estar, mialgias, edema, artralgias e linfonodomegalias, neurites e até mesmo necrose do nervo podem ocorrer.³⁸

2.9 – TRATAMENTO

A padronização da terapia da hanseníase foi instituída pela OMS em 1981. Recomendou-se que o tratamento deveria ser realizado com uma terapia multidrogas ou poliquimioterapia (PQT) conforme a classificação operacional de pacientes: paucibacilares (PB) ou multibacilares (MB).³⁹

Recomenda-se iniciar o tratamento já no diagnóstico. Pacientes PB eram tratados com combinações de dois medicamentos: rifampicina (600mg em dose mensal supervisionada) e dapsona (100mg diariamente auto administrada) no total de 6 doses em até 9 meses de tratamento (poliquimioterapia paucibacilar ou PQT-P).⁴⁰ Mas uma proposta pelo MS (Portaria nº 71, de 11/12, 2018) incorporou, a PQT-P, a clofazimina (50mg diariamente auto administrada e 300mg dose mensal supervisionada).⁴¹ Os pacientes multibacilares eram e continuam a ser tratados com os 3 medicamentos: rifampicina (600mg dose mensal supervisionada), dapsona (100mg diariamente auto administrada) e clofazimina (50mg diariamente auto administrada e 300mg dose mensal supervisionada) no total de 12 doses em até 18 meses (poliquimioterapia multibacilar ou PQT-M). Em casos MB que não demonstrem melhora, devem receber 12 doses adicionais da PQT-M, completando 24 meses de tratamento. Para o tratamento de crianças deve-se considerar o peso corporal para a posologia. Para crianças com peso superior a 50 quilos (kg) deve-se utilizar o mesmo tratamento prescrito para adultos; para crianças com peso entre 30 e 50 kg deve-se utilizar as cartelas infantis (marrom/azul); para crianças menores que 30 kg deve-se fazer os ajustes de dose.⁴⁰

Já para as reações é preconizado o uso de corticoides para a reação do tipo 1 e o uso de corticoides e/ou talidomida para as reações do tipo 2.³⁹

2.10 – PROFILAXIA

A principal estratégia adotada é o diagnóstico precoce e o tratamento de todos os pacientes, principalmente os MB. A vacinação pelo bacilo Calmette Guerin (BCG) é recomendada e preconizada uma dose para todos os comunicantes (contatos domiciliares ou pessoas em contato íntimo e prolongado) sem cicatriz ou com uma cicatriz de BCG, não sendo necessário nova dose para aqueles com duas cicatrizes prévias e menores de 1 ano de idade vacinados.⁴⁰

2.11 – GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA

O Ministério da Saúde (MS) e a OMS recomenda avaliar o Grau de Incapacidade Física (GIF) que é uma medida que indica a existência de perda da sensibilidade protetora e/ou deformidade visível em consequência de lesão neural e/ou cegueira. É um indicador epidemiológico que pode ser utilizado na avaliação do programa de vigilância de hanseníase, determinando a precocidade do diagnóstico e o sucesso das atividades que visam a interrupção da cadeia de transmissão. Portanto, a avaliação do GIF constitui uma importante ferramenta na identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações e novas incapacidades, durante o tratamento, no término da PQT e após a alta. Todos os doentes devem ter o grau de incapacidade física e o escore olhos, mãos e pés (OMP) avaliado, no mínimo, no momento do diagnóstico e da cura, comparando as duas classificações e no pós-alta, a fim de comparar a avaliação com a classificação no momento da alta da PQT.^{1,40}

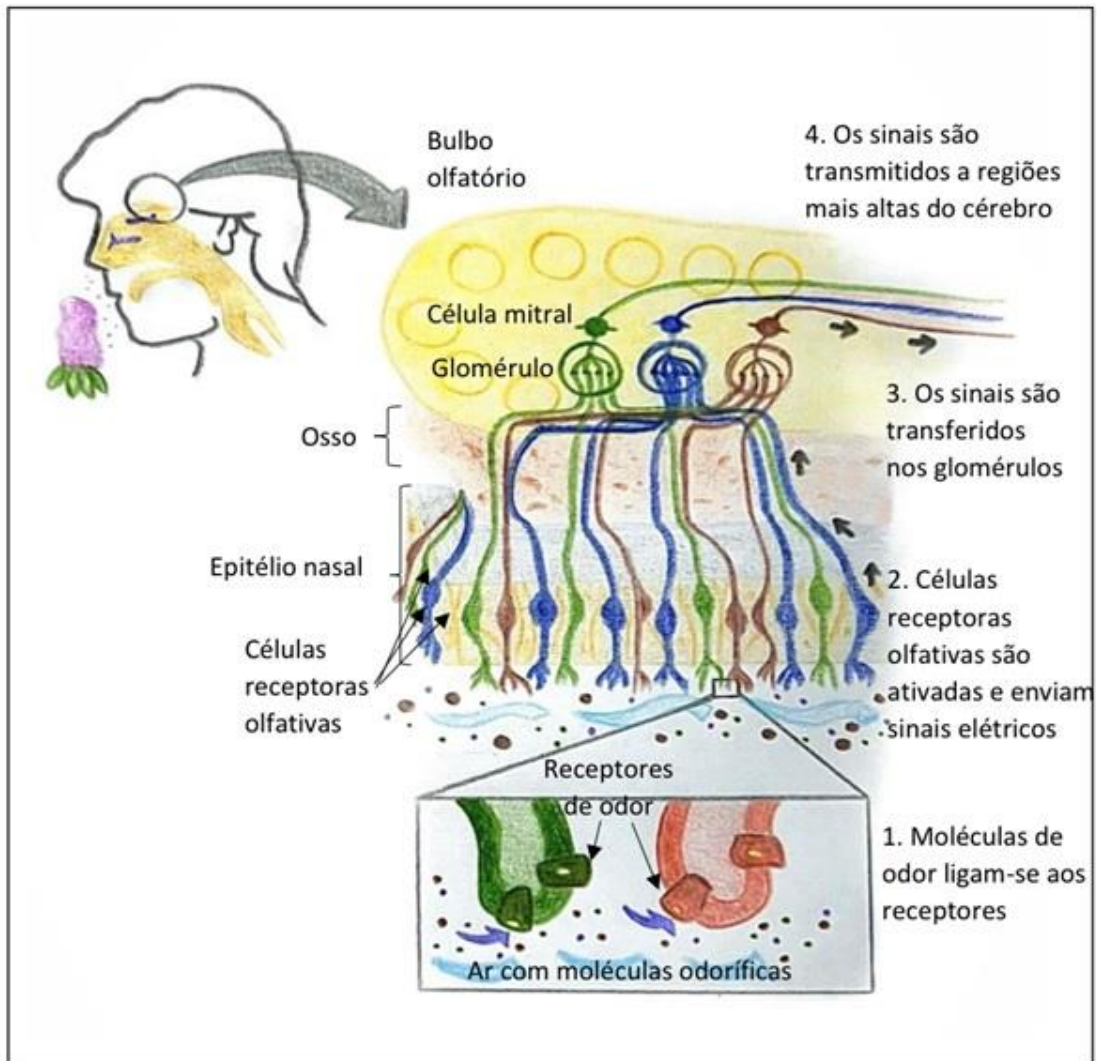
O Escore olhos, mãos e pés (OMP) é um instrumento complementar de avaliação da graduação da incapacidade no paciente de hanseníase e tem como objetivo proporcionar maior detalhamento sobre cada incapacidade isoladamente, possibilitando uma melhor qualidade do cuidado. Portanto, é de fundamental importância na avaliação dos serviços de atenção, prevenção e controle das incapacidades físicas decorrentes da hanseníase. O Escore OMP é a soma dos graus de incapacidades atribuídos a cada segmento direito e esquerdo (Olhos, Mãos e Pés), determinando a soma máxima que varia de 0 a 12, representando assim, uma medida mais precisa ao classificar o comprometimento em diferentes seguimentos.⁴⁰

2.12 – ACOMENTAMENTO OLFATÓRIO

2.12.1 – ANATOMIA RELACIONADA AO OLFATO

O olfato é um dos cinco sentidos humano e influencia na nutrição, na segurança e no bem estar das pessoas.⁴² Para o reconhecimento e a distinção de uma fragrância, é necessária uma complexa combinação de eventos em cada compartimento anatômico nasal e áreas do sistema nervoso central (SNC). A sensação olfatória se inicia pela inalação de partículas odoríferas presentes no ar que se ligam à células ou neurônios receptores de odores (NRO) que, por sua vez, fazem a transdução em sinais elétricos que percorrem os glomérulos e os transmitem informações ao cérebro.⁴³ (Figura 1)

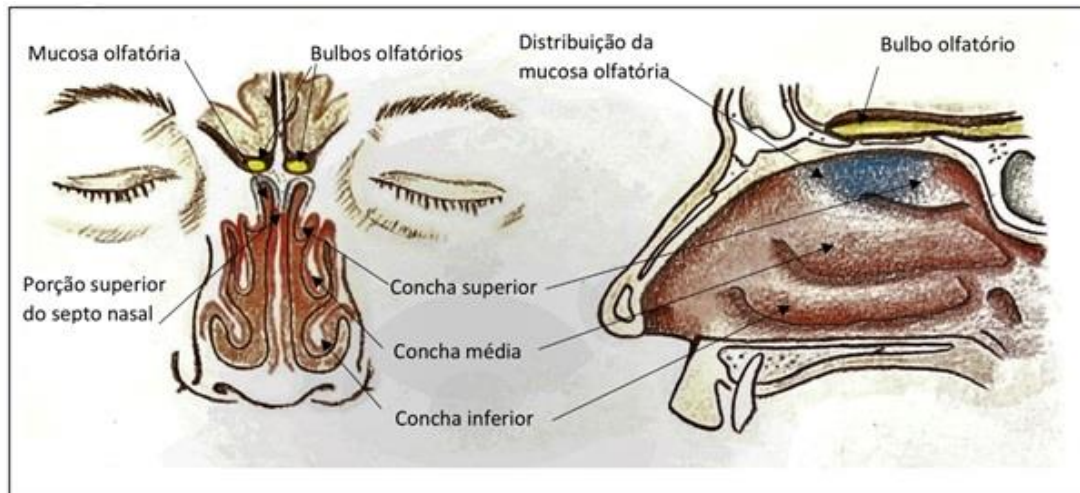
Figura 1 - Transformação de moléculas olfatórias em impulso elétrico e sua propagação até o sistema nervoso central (SNC).



Fonte: Adaptado de Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. Cell. 1991;65:175–87.

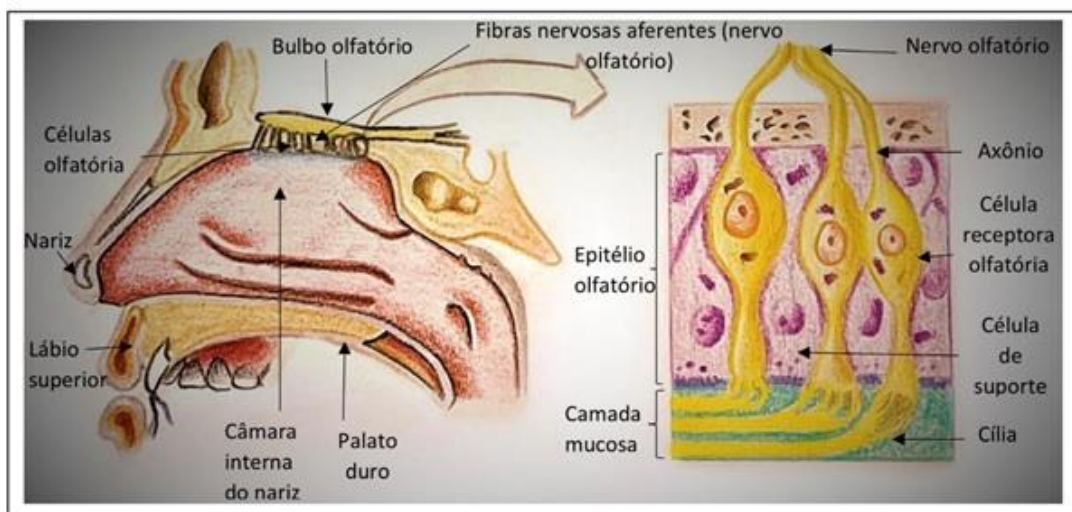
A mucosa olfatória contém receptores do neuroepitélio olfatório, presente na placa cribiforme, localizadas na concha nasal superior, na porção superior da concha média e no septo superior (Figura 2). Aproximadamente 25 milhões desses receptores olfatórios se encontram presentes em cada cavidade nasal dos adultos jovens. A região olfatória é composta por duas camadas: a mucosa olfatória e a lâmina própria. A mucosa olfatória é composta por corpos celulares de neurônios receptores olfatórios (NRO), células microvilares, células de sustentação, células basais e ductos das glândulas de Bowman.⁴⁴ (Figura 3)

Figura 2 - Mucosa olfatória.



Fonte: Adaptado de Steven M. Bromley, Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach. American Family Physician 61, no. 2 (2000): 427-36.

Figura 3 - Bulbo e nervos olfatórios.

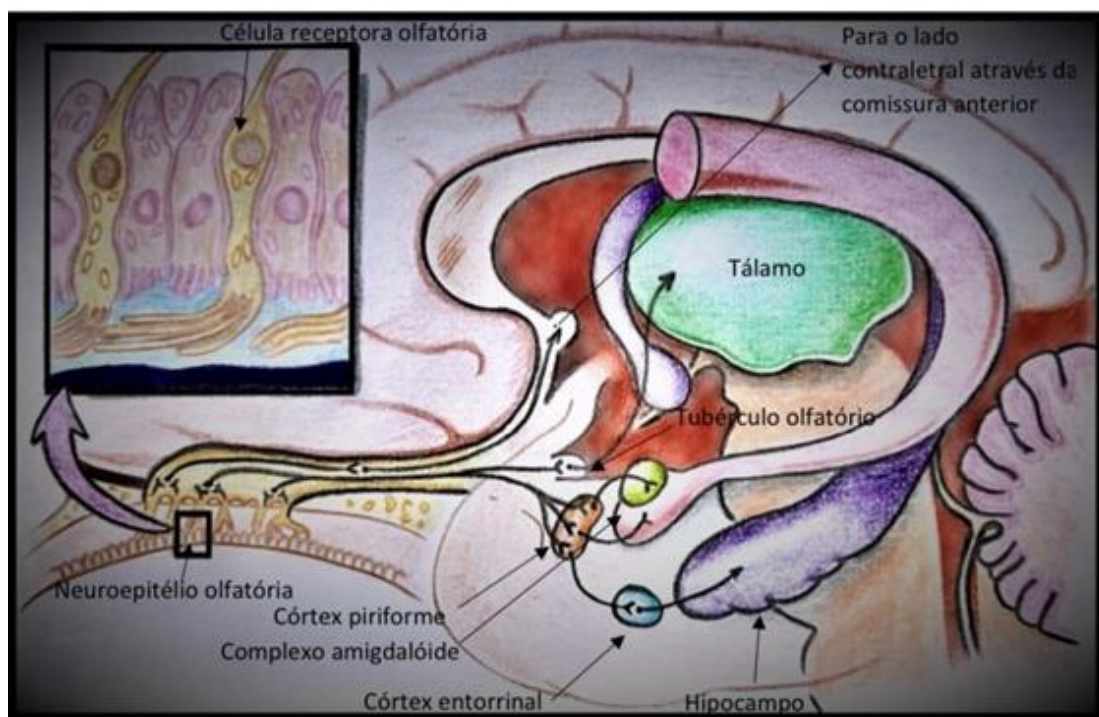


Fonte: Adaptado de Steven M. Bromley, Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach. American Family Physician 61, no. 2 (2000): 427-36.

O NRO é um neurônio bipolar, ou seja, apresenta um corpo celular com dois pólos (sendo um dos pólos, o axônio e, o outro, o dendrito). Seu dendrito projeta-se para a superfície do neuroepitélio olfatório e o axônio, não-mielinizado, para o bulbo olfatório. O dendrito no epitélio olfatório forma uma dilatação, chamada de vesícula olfatória de onde se originam 20 cílios sensoriais. Estes se projetam pela camada de muco. Esses neurônios são os mais expostos do organismo e estão em contato direto com o ar da cavidade nasal.⁴⁵ (Figura 3)

O bulbo olfatório (Figuras 2 e 3) localiza-se acima da placa cribiforme, na base do córtex frontal. É composta pelas seguintes camadas: camada do nervo olfatório, camada glomerular, camada externa plexiforme, camada de células mitrais, camada de células plexiformes internas e camada de células granulares. Os axônios dos receptores entram em contato com os dendritos primários das células mitrais, formando os glomérulos olfatórios. Há cerca de 25000 axônios de células receptoras que convergem para cada glomérulo. Na camada seguinte os dendritos das células mitrais e granulares formam extensas sinapses recíprocas. Os axônios das células mitrais passam posteriormente através da estria olfatória intermediária e da estria olfatória lateral, para o córtex olfatório. A seguir, os sinais se espalham através do trato olfatório para área septal, núcleo amigdalóide e córtex olfatório primário e deste último ao córtex orbito-frontal. Conexões subsequentes se estendem ao hipotálamo, tálamo, hipocampo e gânglios basais.^{44,45} (Figura 4)

Figura 4 - Trato olfatório. Processamento de informações olfativas.



Fonte: Adaptado de Steven M. Bromley, Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach. American Family Physician 61, no. 2 (2000): 427-36.

O reconhecimento e a distinção da fragrância ocorrem no SNC. A interação entre a informação odorífera e regiões responsáveis pela memória e pelas emoções ocorrem no hipotálamo lateral e no hipocampo (Figura 4). O V par craniano, através de seus ramos oftálmicos e maxilares, pode contribuir em até 30% da sensação irritativa de certas substâncias, como a amônia e a pimenta. Essa função está preservada em indivíduos com

anosmia, e, portanto, é possível detectar simuladores. Há também as células produtoras de muco (células de sustentação), que mantêm equilíbrio eletrolítico local e que fazem a base desse epitélio sensorial, e as células microvilares, de função incerta. O muco que reveste todo o epitélio é produzido pelas glândulas de Bowman e contém imunoglobulinas (A e M), lactoferrina, proteínas de ligação para agentes odoríferos e lisozima. Nos fetos o neuroepitélio forma uma placa contínua de células, mas no adulto encontram-se entremeados ao epitélio respiratório. Mas com o envelhecimento, o neuroepitélio olfatório é gradualmente substituído por epitélio respiratório.^{44,46}

2.12.2 – FISILOGIA DO OLFATO

Para ocorrer o olfato, inicialmente, o estímulo olfatório ou odorífero deve ser inalado (entrar na cavidade nasal), não somente através da inspiração pelas narinas, mas também durante a expiração pelas coanas. Para isso, o estímulo deve ser volátil para melhor atingir o neuroepitélio olfatório, mas também deve ser lipossolúvel para melhor se difundir pela camada de muco.⁴³(Figura 1)

Após a partícula odorífera ligar-se aos receptores de odores, há início da transdução ou a transformação em impulso elétrico (Figura 1). Ocorre uma ativação de uma proteína de ligação a nucleotídeos de guanina (proteína-G) específica que irá causar aumento do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), ativando um canal iônico com influxo de sódio, gerando a percepção do odor pelo nervo olfatório. Há, também, proteínas de ligação de moléculas odoríferas que auxiliam a solubilizar moléculas hidrofóbicas e aumentam na concentração de moléculas odoríferas nos receptores celulares em até 10000 vezes, potencializando o mecanismo.⁴³

Quando uma pessoa é submetida a um odor contínuo, mesmo que desagradável, a percepção desse odor se cessa, por uma adaptação rápida ou por dessensibilização no sistema olfatório que é específica para o odor particular sentido, enquanto o limiar para os outros odores permanece inalterado. Em parte, é de origem central e parece estar associada a hiperpolarização de neurônios corticais. Porém, há evidências de que o cálcio intracelular exerce um efeito de retroalimentação, fechando os canais iônicos abertos pelo AMPc, com a diminuição da resposta dos receptores.⁴³

2.12.3 – FATORES RELACIONADOS AO OLFATO

Na população em geral, o sexo feminino tem melhor percepção pelos odores do que o sexo masculino, considerando as mesmas faixas etárias.¹⁶

Com a idade mais avançada, principalmente a partir de sexta década, a percepção pelo olfato tende a piorar em relação aos indivíduos mais jovens.⁴⁷

O nível socioeconômico melhor e o grau de escolaridade maior têm resultados melhores no olfato.⁴⁸

Tabagismo, traumatismo cranioencefálico, poluição do ar, doenças degenerativas neurais, infecções virais agudas⁴⁶ e, recentemente, infecção e pós-infecção pelo coronavírus de 2019 (COVID-19)⁴⁷ têm relação com diminuição do olfato.

2.12.4 – AVALIAÇÃO DO OLFATO

A perda temporária do olfato pode ser percebida pelo indivíduo através do não reconhecimento de odorantes presentes no seu ambiente doméstico como a laranja, o café, a paçoca, o talco de bebê e o chocolate (Figura 5). Mas para avaliação médica deve-se utilizar métodos ou instrumentos em que não haja interferência de outros sentidos, como o tato e a visão, que poderiam influenciar nas respostas do paciente.⁴⁶

Figura 5 - Odorantes de ambiente doméstico.



Fonte: Retirada do site: <<https://www.metropoles.com/saude/especialistas-ensinam-como-recuperar-olfato-e-paladar-depois-da-covid-19>> Acessado em 5 de agosto de 2022.

No decorrer dos anos, os instrumentos foram melhorados, como a aplicação de questionários e o aperfeiçoamento dos contentores que mantêm as substâncias odorantes, para que os testes se tornassem mais fidedignos e psicofísicos, como University of

Pennsylvania Smell Identification Test ou Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT).¹⁶

2.12.5 – HANSENÍASE E OLFATO

A relação da hanseníase sobre o olfato ainda não está totalmente estabelecida. Estudos existentes ainda não utilizaram o método validado para os dias atuais que é o UPSIT.^{12,13}

Mishra et al. (2006),¹³ através de testes olfatórios com 12 substâncias (Brief-Smell Identification Test ou B-SIT), considerado padrão e validado para a época, relataram que havia acometimento olfatório em todos pacientes com hanseníase de sua amostra. O B-SIT é um teste objetivo que informa que o indivíduo tem alteração no olfato caso não acerte 9 ou mais substâncias,⁵⁰ mas não o classifica como anosmia, hiposmia leve, hiposmia moderada ou hiposmia severa como no UPSIT.¹⁶

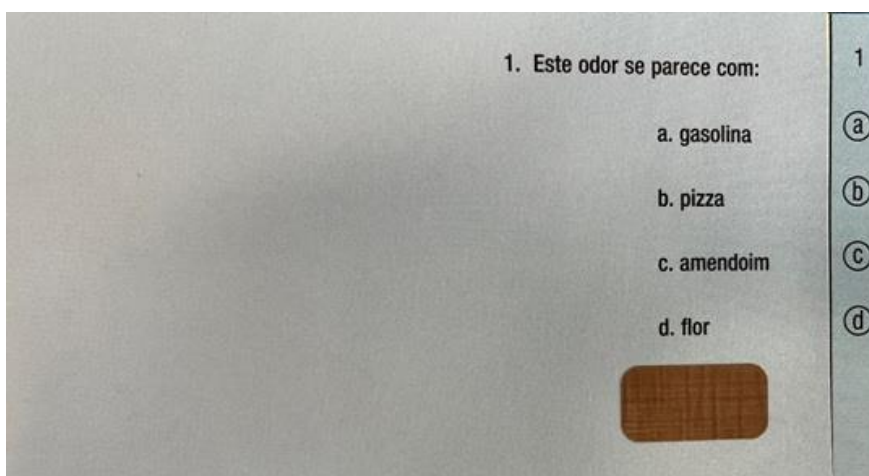
O UPSIT se difere dos demais métodos por ser o único psicofísico e objetivo. Constitui um total de 4 livretos e cada livreto contém 10 substâncias nas microcápsulas ou tiras fixadas no rodapé de cada página, que ao serem raspadas, liberam um odor específico. Na mesma página que contém a substância, existem quatro alternativas. O paciente deve raspar a cápsula com um lápis, fazendo uma letra Z ou M para liberar o odor, inalando e assinalando uma das alternativas, mesmo que não identifique a substância (Figuras 5, 6 e 7) (Tabela 1). O número de acertos corresponde a certo escore com a nota entre 0 (nenhuma questão correta) e 40 (todas as questões corretas).

Figura 6 - Livretos do Teste de Identificação do olfato, University of Pennsylvania Smell Identification Teste ou Teste de identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) validado para a população brasileira.



O UPSIT é composto por 4 livretos, contendo 10 páginas, totalizando 40 substâncias.
Fonte: Arquivo de foto do próprio autor.

Figura 7 - Modelo de uma página do livreto do UPSIT.



Para a liberação do odorante, o paciente deve riscar uma tira no canto inferior de cada página, usando um lápis próprio para o teste. Uma vez liberado o odorante, o paciente ao senti-lo, deve escolher uma entre quatro alternativas apresentadas, mesmo que não reconheça a substância.
Fonte: Arquivo de foto do próprio autor.

Figura 8 - "Paciente" com livreto em mãos realizando o teste.



Após riscar a tira contendo o odorante no canto inferior da página, o paciente inala e tenta identificar a substância (princípio de "riscar, cheirar e assinalar" do UPSIT).

Fonte: Arquivo de foto do próprio autor.

Tabela 1 – Substâncias padrões do UPSIT

Livreto 1	Livreto 2	Livreto 3	Livreto 4
1.Pizza	11.Cebola	21.Perfume	31.Solvente
2.Chiclete	12.Suco de frutas	22.Flor	32.Grama
3.Mentol	13.Talco de bebê	23.Pêssego	33.Fumaça
4.Cereja	14.Jasmim	24.Pneu	34.Madeira
5.Óleo de motor	15.Canela	25.Picles	35.Uva
6.Menta	16.Gasolina	26.Abacaxi	36.Alho
7.Banana	17.Morango	27.Framboesa	37.Sabão
8.Cravo	18.Café	28.Laranja	38.Gás natural
9.Couro	19.Pão de mel	29.Nozes	39.Rosa
10.Côco	20.Maça	30.Melancia	40.Amendoim

UPSIT denota *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Fonte: Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*.2013; 68(1):65-8.

O escore do UPSIT é utilizado para classificar em: normosmia (olfato normal), hiposmia (diminuição olfativa leve, moderada e severa), anosmia (sem olfato) e provável simulador. Em 2013, Fornazieri et al. publicaram em seus estudos que a classificação utilizando o instrumento UPSIT também sofre influência do sexo.¹⁶ (Tabelas 2 e 3)

Tabela 2 – Classificação do UPSIT para o sexo masculino

Classificação	Total de pontos no UPSIT
Normosmia	34 a 40 pontos
Hiposmia leve	30 a 33 pontos
Hiposmia moderada	26 a 29 pontos
Hiposmia severa	19 a 25 pontos
Anosmia	6 a 18 pontos
Provável simulador	0 a 5 pontos

UPSIT denota *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Fonte: Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*.2013; 68(1):65-8.

Tabela 3 – Classificação do UPSIT para o sexo feminino

Classificação	Total de pontos no UPSIT
Normosmia	35 a 40 pontos
Hiposmia leve	31 a 34 pontos
Hiposmia moderada	26 a 30 pontos
Hiposmia severa	19 a 25 pontos
Anosmia	6 a 18 pontos
Provável simulador	0 a 5 pontos

UPSIT denota *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Fonte: Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*.2013; 68(1):65-8.

O UPSIT tem se tornado mais conhecido, mundialmente, devido a sua utilização para avaliar queixas olfativas nos pacientes que tiveram o novo coronavírus de 2019 (COVID-19), já que essa infecção pode alterar o olfato tanto na vigência ou após a infecção.^{51,52}

O sistema nervoso central é desprovido de células de Schwann (células de afinidade dos bacilos de Hansen), mas fatores múltiplos poderiam estar envolvidos na anosmia ou hiposmia na hanseníase, como danos aos receptores olfativos e ao bulbo no processo da doença. As células olfatórias bipolares não são mielinizadas e germinam das células basais e se projetam diretamente no bulbo olfatório através da placa cribiforme, sendo rotas de invasão de agentes tóxicos, de vírus e de bacilos (como *M. leprae*). Além disso, a hanseníase pode causar rinite atrófica.¹³

A rinite da hanseníase apresenta como principais características: a cronicidade; a ausência de fenômenos agudos e a obstrução incompleta da mucosa nasal, apresentando secura e formação de crostas.⁵² O sintoma mais referido é a obstrução nasal e, menos, anosmia, seguido por epistaxe, secreções nasais e coriza. Mas os pontos diferenciais mais importantes são: a localização das lesões (septo-parte anteroinferior) e as deformidades do nariz. A condição, ao progredir, produz frequentemente perfurações do septo e destruição da

parte cartilaginosa do septo nasal. Ocorre principalmente nos tipos VV e TT, sendo no primeiro pior e progressivo.⁵³

A disfunção olfativa, assim como a rinite crônica e a deformidade nasal, altera a qualidade de vida de muitos pacientes.¹⁴ Diante disso, o presente projeto visou a melhorar a avaliação e entender a distúrbios olfatórios e estruturais da anatomia nasal dos pacientes com hanseníase atendidos na cidade de Londrina.

O sistema da OMS que gradua a incapacidade avalia três órgãos apenas: mãos, pés e olhos.⁵⁴ Embora excluída dessa graduação, o órgão olfatório é vital e tem papel importante na vida humana diária. O paciente hanseníase pode ter a capacidade olfatória alterada: hiposmia (leve, moderada e grave) e anosmia. Alguns estudos, como de Chaturvedi et al. mostraram que houve o acometimento do olfato em 41% dos casos de hanseníase,⁵⁵ mas estudos mais recentes, como de Mishra et al. já descreveram o acometimento em 100 % dos casos suas amostras, pelo método de avaliação que utilizaram.¹³

A avaliação da incapacidade oftalmológica é inicialmente realizada pelo dermatologista nos centros de referências para hanseníase, mas avaliação otorrinolaringológica não é rotina e efetuada caso necessário, apenas após encaminhamento ao especialista.

O acometimento olfativo pode contribuir, negativamente, uma vez que olfato influencia não só na nutrição e no bem estar, mas na segurança das pessoas. E os pacientes com hanseníase já podem ter sua auto defesa comprometida, já que que sua visão e seu tato podem estar deficientes.

3 JUSTIFICATIVA

A) Por que um estudo da hanseníase?

A hanseníase, em pleno século 21, ainda é globalmente negligenciada.¹ Apesar da OMS ter lançado a *Estratégia Mundial contra a Hanseníase(2016-2020):"Acelerar para um mundo livre de hanseníase"*, a meta de controle da hanseníase para o ano 2000 em algumas regiões ainda não foi alcançada, que é prevalência menor que 1 caso para 10.000 habitantes.⁵⁶ Por exemplo, no nordeste brasileiro, um estudo de Lopes et al. mostrou que a prevalência ainda é de 7,8/10.000 habitantes.⁵⁶

B) Por que um estudo sobre o olfato na hanseníase?

Como já mencionado, assim como a deformidade nasal altera a qualidade de vida de muitos pacientes,¹⁴ a alteração olfativa pode contribuir, negativamente, nesses pacientes,

uma vez que olfato influencia na nutrição, no bem estar das pessoas e na própria segurança.¹⁶ A autoproteção dos portadores de MH já pode estar comprometida pelo acometimento ocular e falta de sensibilidade cutânea. Se a função do olfato estiver acometida, pela falta de reconhecimento do odor de gasolina, fumaça ou do gás natural, por exemplo, seus riscos serão maiores. Diante disso, o presente estudo visa a ratificar a existência das disfunções olfativas nos portadores dessa doença negligenciada e incentivar uma rotina de avaliação nos pacientes com hanseníase, através de um método psicofísico padrão (UPSIT com 40 substâncias),¹⁶ por tratar-se do único a ser objetivo em relação aos demais e, que até o presente momento, ainda não foi utilizada para esse tipo de pesquisa.

4 OBJETIVOS

4.1 – OBJETIVO GERAL

4.1.1. Ratificar o acometimento olfativo em pacientes com hanseníase e estimar sua prevalência.

4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1. Caso o acometimento seja prevalente, verificar quais variáveis estavam correlacionados à alteração olfativa.

4.2.2. Comparar os resultados do grupo hanseníase com o grupo controle.

4.2.3. Verificar quais substâncias/odorantes são menos reconhecidas pelos pacientes com hanseníase.

4.2.4. Verificar se há uma autopercepção do paciente com hanseníase para o acometimento olfatório.

4.2.5. Caso prevalente o acometimento, tentar padronizar o instrumento de avaliação do acometimento olfativo na hanseníase e implantá-los nos centros de referência do Município de Londrina.

4.2.6. Contribuir para o diagnóstico precoce do acometimento olfativo.

5 METODOLOGIA

5.1 – DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/AMOSTRAGEM/AMOSTRA

Estudo transversal controlado com abordagem de captação de indivíduos exposto-controle. Para cada indivíduo exposto (com hanseníase), selecionamos 2 controles (sem hanseníase)

através de uma amostragem não-probabilística de conveniência, ou seja, todos e consecutivos casos de hanseníase em 2021 (n) no Município de Londrina entraram no estudo, desde que obedecessem aos critérios de inclusão/exclusão e aceitassem em participar do estudo.

Considerando uma diferença clinicamente significativa de prejuízo de 3 pontos no UPSIT pelo diagnóstico de hanseníase, nível de significância de 5%, um poder de 80% e desvio-padrão de 3 pontos, seria necessária uma amostra de 32 pacientes.

Porém, o cálculo dessa amostra:

Há uma estimativa de 7 casos para cada 100.000 habitantes, ou seja, 35 casos para 500.000 habitantes (população de Londrina-PR).

Aplicando a fórmula da amostra finita:

Onde $e = 5\%$, $N = 35$

$N_{inicial} = 1/e^2$

$N_{inicial} = 1/(0,05)^2$

$N_{inicial} = 400$

$N_{Final} = N \times N_{inicial} / (N + N_{inicial})$

$N_{Final} = 35 \times 400 / (35 + 400)$

$N_{Final} = 14000/435$

$N_{Final} = 32$

5.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Sujeitos: Serão recrutados pacientes adultos (maiores que 18 anos), casos novos ou em tratamento (casos prevalentes, portanto) de hanseníase durante o ano de 2021, tanto paucibacilares quanto multibacilares.

Crítérios de exclusão: Pacientes com doença olfativa previamente ao diagnóstico de hanseníase, como causada por traumas cranioencefálicos e por disfunções pós-infecções

de vias aéreas (incluído por coronavírus), além de indivíduos que não compreendessem o funcionamento do teste.

5.3 – AS VARIÁVEIS

5.3.1. Variáveis qualitativas (categóricas)

5.3.1.1 Nominal: sexo, raça, profissão, ocupação

5.3.1.2. Ordinal: escolaridade, classe social, classificação da doença (indeterminada, neural pura, tuberculoide, dimorfa, virchoviana), escala auto declarada da disfunção (nenhuma disfunção, pouca, muita)

5.3.1.3. Dicotômica: Quanto a tratamento (Poliquimioterapia-Paucibacilar ou Poliquimioterapia-Multibacilar); Tabagismo (sim ou não); Presença de deformidade anatômica nasal (sim ou não); se já consultou com médico otorrinolaringologista/ médico do nariz/ cheiro (sim ou não)

5.3.2. Variáveis quantitativas (numéricas)

5.3.2.1. Discreta: idade, valor do UPSIT (0-40), tempo de diagnóstico.

5.3.2.2. Contínua: Glicose-6-fosfato-desidrogenase(G6PD), aspartato amino-transferase e alanina aminotransferase (TGP e TGO), lipidograma, glicemia, hormônio tireoestimulante (TSH), hemograma e ferro sérico.

5.4–INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Foram utilizados:

a) Formulário próprio

Além do preenchimento pelo pesquisador principal, os formulários também foram preenchidos por uma médica residente em dermatologia e por uma médica dermatologista com titulação pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), ambas treinadas. Coletadas as informações sobre número do prontuário, nome, sexo, raça, idade, telefone, escolaridade, renda familiar, etc.

b) University of Pennsylvania Smell Identification Test ou Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)

Aplicação do teste olfatório foi após o preenchimento do formulário, já que uma das perguntas visava saber se o paciente tinha conhecimento de sua diminuição do olfato (para o resultado do UPSIT não influenciar na resposta). Embora fosse um estudo transversal, foi deixado no formulário uma opção de um teste em um segundo momento, para estudos futuros.

5.5– TABULAÇÃO E O TRATAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados foram compilados para tabela do Excel para posterior análise estatística descritiva.

Os dados quantitativos foram descritos por média, valores mínimo e máximo, desvio-padrão. Dados categóricos foram expressos em contagens e percentuais.

Do escore total do UPSIT, para cada categoria da variável qualitativa, após verificação de distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, utilizou-se para comparação dos resultados obtidos, o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para as variáveis quantitativas discretas (idade e tempo de tratamento), utilizou-se o teste não paramétrico de correlação de Spearman, para verificar a relação entre essas variáveis e a variável dependente (escore do UPSIT).

Para verificar a variável resposta (UPSIT) em função das multivariáveis explanatórias de sexo (qualitativa nominal), de idade (quantitativa discreta) e da escolaridade (qualitativa ordinal) foi realizado um teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Para o melhor modelo ajustado foi analisado os resíduos e calculado o coeficiente de determinação múltipla (R^2) e o Critério de Informação de Akaike (AIC). Para o melhor modelo utilizou-se o maior R^2 ajustado e o menor AIC.

Foi utilizado os programas Stata® (versão 13.0, Statacorp Texas), Jamovi e R studio, para a análise estatística. Os valores de significância estatísticas menores que 0,05 ($p < 0,05$) e intervalo de confiança (IC) de 95% foram considerados no presente estudo.

5.6–ÉTICA

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Londrina.

CAAE: 42159420.0.0000.5231

6 RESULTADOS

6.1 – ARTIGO

Os resultados desta dissertação serão demonstrados na forma de um artigo científico intitulado “High prevalence of olfactory impairment in leprosy patients: A cross-sectional study” que será submetido ao periódico científico “PLOS Neglected Tropical Diseases”.

High prevalence of olfactory impairment in leprosy patients: A cross-sectional study.

Rogério Nabor Kondo ^{1¶*,#a}, Milene Cripa Pizatto de Araújo^{1¶}, Paulo Muller Ramos ^{2&}, Hélio Amante Miot ^{2&}, Marco Aurélio Fornazieri ^{3¶#b}

¹Clinical Medicine Department, Dermatology, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

²Dermatology Department of São Paulo State University, Botucatu, São Paulo, Brazil.

³Surgery Department, Otolaryngology, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

#a Current Address: Clinical Medicine Department, Dermatology, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

#b Current Address: Surgery Department, Otolaryngology, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

* Corresponding author:

Rogério Nabor Kondo, MD

Clinical Medicine Department, Dermatology.

State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

Ayrton Senna da Silva Avenue, 1055, Londrina, PR, Brasil, 86050-460.

<https://orcid.org/0000-0003-1848-3314>

Phone: + 55 43 99972-5668

E-mail: kondo.dermato@gmail.com

High prevalence of olfactory impairment in leprosy patients: A cross-sectional study

Abstract

Background: The effect of leprosy on the sense of smell is not yet fully established. Existing studies that rely only on patients' perception may be underestimating or overestimating the change in smell perception. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) is a method that continues to be validated to the present day, which is considered a standard test as it is psychophysical.

Objectives: This study aims to ratify the existence of olfactory involvement in leprosy patients and estimate its prevalence by applying a psychophysical test in addition to comparing the results with the control group.

Methods: A cross-sectional, controlled study was undertaken, in which exposed (with leprosy) and non-exposed (without leprosy) individuals were recruited. For each exposed individual (with leprosy), we selected two control individuals (without leprosy). Controls and patients with leprosy and no history of infection with the new coronavirus (COVID-19) were tested with the UPSIT.

Results: We recruited 108 individuals, 36 with leprosy and 72 from the control group. Most leprosy patients had olfactory dysfunction [$n = 33$, 91.7% (CI 95%: 77.5%–98.3%)] vs. control group [$n = 28$, 38.9% (CI 95%: 27.6%–51.1%)], but only two (5.6%) had olfactory complaints. Olfactory function was significantly worse among leprosy patients [UPSIT leprosy = 25.2 (CI 95%: 23.1–27.3) vs. UPSIT control group = 34.1 (CI 95%: 33.0–35.3); $p < 0.001$]. The risk of olfactory loss was higher in the leprosy group [OR: 19.5 (CI 95%: 5.18–105.70; $p < 0.001$)].

Conclusions: This study reports that olfactory dysfunction was highly prevalent in patients with leprosy, although these patients had little or no self-knowledge of the disorder. The result implies that it is important to assess the sense of smell in infected individuals.

Keywords: Leprosy, Sense of Smell, Anosmia, Olfactory Disorder, Nose Diseases, Acquired Nose Deformity

Introduction

Leprosy, also known as Hansen's disease (HD), is a chronic granulomatous neurocutaneous disease that is caused by non-culturable acid-alcohol-resistant bacilli, *Mycobacterium leprae* [1]. This infectious agent multiplies slowly, and the incubation period is long (about five years) [2]. Probably no other disease has generated social stigma as intense as HD, which continues

to be associated with concepts such as sin, impurity and punishment [3]. Even with the progress in the medical treatment of the disease, which led to a cure, some patients keep the diagnosis a secret, fearing a negative and stigmatizing image, as has occurred throughout history [4].

Despite efforts to eradicate it around the world [5], leprosy is part of a group of neglected diseases. Brazil, where this study was situated, is the second country in number of cases in the world, preceded only by India [6]. Approximately 94% of new cases diagnosed in the Americas are reported in Brazil; the regions with the highest incidence are the Northeast, North and Midwest. Fortunately, over the last few decades, prevalence rates have declined as a result of the consolidation of multidrug therapies [7].

Leprosy affects cooler regions of the body, mainly the skin, peripheral nerves, eyes and the mucous membrane of the upper respiratory tract [1]. Therefore, it negatively influences hearing [8], vision [9], taste [10] and smell [11]. The data, depending on the evaluation method, suggest that olfactory dysfunction occurs in 40–100% of leprosy cases, which may help in the diagnosis and intervention of the leprosy patient [11, 12]. However, less accurate olfactory tests were used in these studies. Some studies suggest that patients are often unaware of an olfactory loss [13], which brings into question whether the prevalence of olfactory loss in leprosy is likely to be much higher than expected.

Similar to the fact that the nasal deformity alters the quality of life of many patients [14], the olfactory alteration can have negative consequences for these individuals, once it influences their nutrition, safety and well-being [15]. Hence, this study aims to explore the olfactory dysfunctions and encourage an evaluation routine in leprosy patients through a complete validated olfactory test [16].

Methods

A cross-sectional, controlled study was undertaken, in which exposed (with leprosy), and non-exposed (without leprosy) individuals were recruited. For each exposed individual we selected two that did not present the disease. The research was conducted through non-probabilistic convenience sampling, which means that all cases of leprosy in the city of Londrina-PR, from March 1, 2021 to February 28, 2022, entered the study, provided that they met the inclusion/exclusion criteria and that the patients involved consented to participating in the study. A consent form was obtained from all patients before they participated in the research. The study was approved by the Ethics Committee in Research Involving Human Beings at State University of Londrina, CAAE: 42159420.0.0000.523.

We excluded patients under 18 years of age [16] and olfactory disease caused by traumatic brain injury, radiation therapy to the face and post-airway infection dysfunctions (including COVID-19) [17]. We also excluded individuals who did not understand the procedures of the test.

For data gathering, patients were asked to fill out a form and medical information was also retrieved from the electronic medical records. The test with 40 standard odors, the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [16], was used to assess the olfactory function. The participants were given four booklets with 10 substances each, in which they scraped the test and sniffed it, marking an option among four alternatives and forced to choose one (see supplementary material). The UPSIT value varies from zero to 40, according to the number of correct answers, classifying a substance as normosmia, hyposmia, anosmia or possible simulator. This categorization also differs when applied on males and females, once the latter showed better results in smell capacity. [16].

We performed Fisher's Exact Test to compare categorical variables. Continuous variables were analyzed by the Wilcoxon-Mann-Whitney Test. For each category of the qualitative variable, after verifying the distribution of normality by the Shapiro-Wilk test, the non-parametric Mann-Whitney test or the non-parametric Kruskal-Wallis test were used to compare the results obtained. Spearman's nonparametric correlation test was used to verify the relationship between discrete quantitative variables and the dependent variable (UPSIT score). The comparison of the risk of olfactory loss between the leprosy group and control group was made by logistic regression. We considered the values of statistical significance (p -value) to be less than 0.05 ($p < 0.05$), and the confidence interval was set at 95%. All data were compiled in an Excel spreadsheet for further statistical analysis. The software Stata® (version 13.0, Statacorp Texas), Jamovi and R studio were used for statistical analysis.

Results

We recruited 108 individuals, 36 with leprosy and 72 from the control group. The main data of the study are shown in Table 1. The average age of the individuals was 53.3 years old (range: 24–91), in which 52.8% were male and 47.2% were female. Most leprosy patients had olfactory disorders [$n = 33$ or 91.7% (CI 95%: 77.5–98.3)] vs. control group [$n = 28$, 38.9% (CI 95%: 27.6%-51.1%)], but only two (5.6%) had olfactory complaints. There was a prevalence of multibacillary (86.1%), with the borderline-borderline form being the most prevalent in the clinical classification, with 20 cases (55.6%).

Table 1 – Clinical and demographic characteristics (N=108)

Characteristics	Leprosy (n=36)	Control (n=72)
Age, years		

mean±SD	53.3±18.1	53.3±18.1
minimum–maximum	24 – 91	24 – 91
Sex, n° (%)		
male	19 (52.8)	38 (52.8)
female	17 (47.2)	34 (47.2)
Race, n° (%) #		
white	21 (58.6)	43 (59.7)
non-white	15 (41.4)	29 (40.3)
Salary income per family, n° (%)\$		
2 or less	23 (63.9)	32 (44.4)
3-4	8 (22.2)	38 (52.8)
5-9	3 (8.3)	2 (2.8)
10-19	1 (2.8)	0 (0.0)
More than 20	1 (2.8)	0 (0.0)
Level of schooling, n° (%)		
incomplete middle school	13 (36.1)	13 (18.1)
complete middle school	6 (16.7)	5 (6.9)
incomplete high school	3 (8.3)	1 (1.4)
complete high school	7 (19.4)	23 (32.0)
incomplete higher education	1 (2.8)	6 (8.3)
complete higher education	6 (16.7)	24 (33.3)
Classification, n° (%) §		
multibacillary	31 (86.1)	not applicable
paucibacillary	5 (13.9)	not applicable
Degree of incapacity, n° (%) &		
with incapacity	6 (16.7)	not applicable
Olfactory complaints, n° (%) *		
with complaints	2 (5.6)	not applicable
Smoking history, n° (%)		
with history	4 (11.1)	26 (36.1)
UPSIT		
altered, n° (%)	33 (91.7)	28 (38.9)
mean±SD	25.2±6.2	34.1±1.2
minimum–maximum	8 – 36	21 – 40
Nasal deformity, n° (%)		
with deformity ¶¶	3 (8.3)	not applicable
Laboratory tests, n° (%)		
altered†	6 (16.7)	not applicable

self-defined race by participants.

\$ minimum wage in Brazil in 2021.

§ Borderline-bordeline (20/36); Lepromatous leprosy (4/36); Borderline-lepromatous (4/36); Tuberculoid (4/36); Borderline-tuberculoid (3/36); Indeterminate (1/36).

& degree 1.

* olfactory complaint self-reported by the participant, before the application of the test.

¶¶ deviated septum (2/36); nasal polyp (1/36)

† changes related to cholesterol, blood glucose, thyroid-stimulating hormone (TSH) and iron deficiency anemia.

Regarding the two individuals (5.6%) in the leprosy group who were conscious of their olfactory loss, both were male and had borderline form. One was 45 years old, a teacher, a smoker of 14 pack-years, and had severe hyposmia (UPSIT=22). The other was 62 years old, gardener, and anosmia (UPSIT=8).

Olfactory function was significantly worse among leprosy patients [UPSIT leprosy = 25.2 (CI 95%: 23.1–27.3) vs. UPSIT controls = 34.1 (CI 95%: 33.0–35.3); $p < 0.001$]. The risk of olfactory loss was higher in the leprosy group [odds ratio (OR): 19.5 (CI 95%: 5.18–105.70; $p < 0.001$)]. Olfactory function was negatively correlated with age ($p = 0.032$) and positively with educational level ($p = 0.028$). Most of the leprosy group had anosmia or severe hyposmia (5 and 14 individuals, respectively), while the control group had normosmia or mild hyposmia (44 and 20 individuals, respectively) (see Tables 1,2 and 3).

Table 2 – UPSIT according to sex distribution (N=108)

UPSIT	Leprosy group		Control group	
	Female n=17	Male n=19	Female n=34	Male n=38
Anosmia	2 (1.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe hyposmia	5 (4.6)	9 (8.3)	2 (1,8)	3 (2.8)
Moderate hyposmia	6 (5.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.8)
Mild hyposmia	2 (1.8)	4 (3.6)	7 (6.5)	13 (12.0)
Normosmia	2 (1.8)	1 (0.9)	26 (24.1)	18 (16.7)

Datas are presented as numbers (percentages)

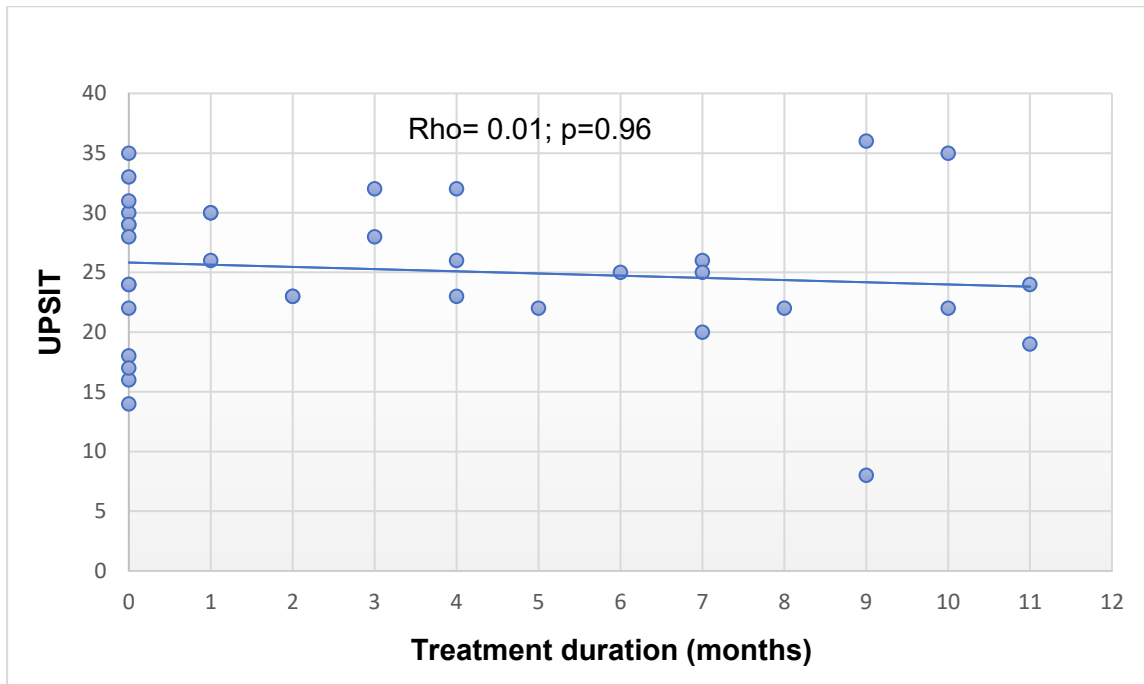
A correlation analysis was performed (Spearman = -0.36; CI 95%: -0.521 to -0.031; $p = 0.032$) to verify the correlation between two quantitative variables (age and the UPSIT). In regard to family income and the UPSIT, a correlation analysis was also performed (Spearman = 0.06; $p = 0.720$) (see Table 3). No correlation was found between treatment duration and the UPSIT analysis was performed (Spearman = 0.01; $p = 0.965$) (see Table 3 and Figure 1).

Table 3 – UPSIT correlation coefficients with the select characteristics (N=108)

Variables	Leprosy group (n=36)		Control group (n=72)	
	Rho	p	Rho	p
Age	-0.36	0.032	-0.56	<0.001
Level of schooling	0.37	0.028	0.36	0.002
Family income	0.06	0.720	0.14	0.222
Treatment duration	0.01	0.965	Na	Na

UPSIT denotes *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, Rho denotes Spearman's correlation coefficient, p denotes statistical significance, Na denotes not applicable. For the education and income variables, they were categorized, respectively, from 1 to 6, and from 1 to 5.

Figure 9 – Correlation between University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and treatment duration in months.



Rho denotes Spearman’s correlation coefficient and p denotes statistical significance.

To investigate the response variable (the UPSIT) as a function of the explanatory variable of sex (qualitative), females scored 1.97 more points in the UPSIT than males in leprosy group (Spearman = 0.028; $p = 0.46$) vs females scored 1.68 more points in the UPSIT than males in control group (Spearman = 0.196; $p = 0.09$).

To verify the response variable (the UPSIT) as a function of the ordinal qualitative explanatory variables (education), a correlation analysis was performed [leprosy group (Spearman=0.37; CI 95%: 0.048–0.561; $p = 0.028$)] vs. [control group (Spearman = 0.36; CI 95%: 0.326–1.500; $p = 0.002$)] (see Table 3).

Furthermore, in leprosy group, we performed a normality test (Shapiro-Wilk) to verify the response variable (the UPSIT) as a function of the explanatory multivariable of sex (nominal qualitative), age (discrete quantitative) and schooling (ordinal qualitative). The residuals followed the normal distribution, with adjusted R^2 (0.639) and Akaike information criterion (184). The best female UPSIT interaction model would be as follows: $29.7 + (2.3 \times \text{sex}) + (-0.12 \times \text{age}) + (1.04 \times \text{education})$ and $p = 0.033$.

In leprosy group, only six patients (16.7%) had a degree of disability, grade 1. Four patients (11.1%) had a history of smoking, with a smoking history of 10, 11, 14 and 24 cigarette packs

per year. There were no patients with septum perforation and nasal collapse. Deformities (8.3%) were related to septal deviation and presence of polyp (see Table 1).

To verify the UPSIT as a function of the other variables (income, degree of disability, smoking, olfactory complaints, deformities and duration of treatment), other multivariate analyses were also performed but had no statistical significance ($p > 0.05$).

On table 4 you can note that gasoline (25.0% correct) and leather (25.0% correct) were the substances with the greatest errors in identification in leprosy group versus pickles (54.2% correct) and motor oil (56.9% correct) in control group.

Table 4 – Percentage of correct answers for each odorant between patients with leprosy group and control group (N=108).

Odorants *	Leprosy group (n=36)	Control group(n=72)
01.Pizza	33.3	70.8
02.Buble gum	55.6	84.7
03.Menthol	63.9	94.4
04.Cherry	72.2	94.4
05.Motor oil	69.4	56.9
06.Mint	83.3	97.2
07.Banana	61.1	86.1
08.Clove	63.9	95.8
09.Leather	25.0	93.1
10.Coconut	52.8	93.1
11.Onion	83.3	98.6
12.Fruit juice	58.3	88.9
13.Baby powder	86.1	97.2
14.Jasmim	52.8	88.9
15.Cinnamom	75.0	87.5
16.Gasoline	25.0	90.3
17.Strawberry	75.0	83.3
18.Coffee	38.9	87.5
19.Gingerbread	72.2	80.6
20.Apple	72.2	65.3
21.Perfume	80.6	90.3
22.Flower	61.1	93.1
23.Peach	75.0	84.7
24.Tire rubber	80.6	95.8
25.Pickles	80.6	54.2
26.Pineapple	66.7	98.6
27.Raspberry	86.1	86.1
28.Orange	30.6	84.7
29.Walnut	52.8	65.3
30.Watermelon	66.7	86.1
31.Solvent	66.7	73.6
32.Grass	66.7	56.9
33.Smoke	77.8	88.9
34.Wood	61.1	90.3
35.Grape	66.7	90.3

36.Garlic	86.1	88.9
37.Soap	83.3	90.3
38.Natural gas	75.0	90.3
39.Rose	63.9	79.2
40.Peanut	75.0	91.7

* UPSIT with 40 substances(odorants)

Discussion

Our study observed that olfactory dysfunction was prevalent in patients with leprosy (91.7%), although these patients had little or no self-knowledge of the disorder (5.6%). Olfactory function was significantly worse among leprosy patients [UPSIT leprosy = 25.2 (CI 95%: 23.1–27.3) vs. UPSIT control group = 34.1 (CI 95%: 33.0–35.3); $p < 0.001$]. The risk of olfactory loss (Odds ratio or OR) was higher in the leprosy group [OR: 19.5 (CI 95%: 5.18–105.70; $p < 0.001$)].

Mishra et al. (2006) [13] in their study in the olfactory dysfunction in leprosy patients, reported that there was olfactory impairment in all leprosy patients in their sample. In this study, they used an olfactory test that contains 12 substances (the Brief-Smell Identification Test, or B-SIT), which was considered standard and validated at the time of their research. Unfortunately, this test does not classify the individual as having anosmia, mild hyposmia, moderate hyposmia or severe hyposmia, as in the UPSIT [18] (see supplementary material).

As mentioned by previous studies that observed the olfactory alteration in leprosy [12, 13], we need to further analyze and understand the prevalence of olfactory alteration in leprosy. Acknowledging this gap, we realized that olfactory assessments are not routinely undertaken, as is this case, for example, regarding the ophthalmic part. For this reason, the study aimed to apply a validated and most-updated test (the UPSIT).

In patients with leprosy, a negative correlation existed between the UPSIT and age (Spearman = -0.36; CI 95%: -0.521 to -0.031; $p = 0.032$). Doty and Kamath (2014) describe a decrease in smell with age in the general population [19]. Therefore, in patients with leprosy, the tendency to lose the sense of smell with advancing age may also exist (see Table 3).

Our study indicated that females have a better UPSIT value [16]. Furthermore, the UPSIT value in females was 1.97 more than in males, but the correlation was not significant (Spearman = 0.028; $p = 0.46$).

Although research implies a positive correlation in the population without leprosy (Fornazieri, et.al. 2019) [20], the family income of the sample studied was not relevant in relation to the UPSIT (Spearman = 0.06; $p = 0.46$) (see Table 3).

The schooling of the individuals in the sample studied showed a positive correlation with the UPSIT, which was statistically significant (Spearman = 0.37; CI 95%: 0.048–0.561; $p = 0.028$). Fornazieri et al. (2019) claim that a better olfactory function exists in individuals in the general population with a higher level of education due to the fact that these individuals may use cognitive strategies and life experiences to differentiate the sense of smell. For individuals with leprosy, this pattern of better UPSIT values with higher levels of education may also exist [20] (see Table 3).

Treatment duration did not show a significant positive correlation with the UPSIT (Spearman = 0.008; $p = 0.965$) (see Table 3 and Figure 1). When Mishra et al. (2006) applied the B-SIT test, it also did not show improvement in olfactory function with treatment [13]. For the prognosis of improvement, this finding is problematic, considering that the treatment may not improve this function and that sometimes it does not improve the thermal, painful and tactile sensitivities, due to the destruction of the sensory nerves.

Despite the fact that a study by Mishra et al. has shown greater loss in the Virchowian pole [13], our clinical results indicated no correlation with the UPSIT (Spearman = 0.178; $p = 0.070$) due to the fact that 55% of the individuals presented borderline-borderline, and only 11% presented the lepromatous leprosy.

In leprosy group, the anatomical alterations found were also low ($n = 3$, or 8.3%), with no cases of septal perforation or nasal alae collapse. The history of smoking in the sample was also low ($n = 4$, or 11.1%). Only six patients (16%) had a degree of disability (grade 1). Due to these low numbers, it was not possible to establish a correlation between these findings and the UPSIT (see Table 1).

The authors are concerned that gasoline is one of the substances with the greatest errors in identification (25% accuracy), as it is a flammable combustible material. A patient with leprosy may already have a certain degree of visual and tactile incapacity and, not realizing it, could put their life at risk.

Multiple factors may be involved in anosmia (total loss of smell) or hyposmia (decreased smell) in leprosy, such as the direct action of the agent causing damage to the olfactory receptors and bulb in the disease process. Bipolar olfactory cells are not myelinated and therefore germinate from basal cells and project directly into the olfactory bulb through the cribriform plate, as these are invasion routes for toxic agents, viruses and bacilli (such as *M. leprae*).

Furthermore, leprosy is a secondary cause of atrophic rhinitis [13]. The main characteristics of leprosy rhinitis are chronicity, the absence of acute phenomena and the incomplete obstruction of the nasal mucosa, presenting dryness and formation of crusts [21]. The condition, as it

progresses, frequently produces perforations of the septum, destruction of the cartilaginous part and the collapse of the nasal ala [22].

We hypothesize that olfactory loss in patients with leprosy may occur due to the involvement and destruction of receptor axons and the olfactory bulb by the bacillus, since they are situated in the paths taken by the agent, as is the case with other aggressive agents.

The present study did not observe septum perforations or nasal ala collapse that could negatively influence the olfactory function. We encourage a frequent clinical evaluation in patients with leprosy, through the UPSIT, due to the fact that most exposed individuals presented high prevalence of the disease (91.7%), but only 5,6% were able to acknowledge the loss of the sense of smell. This characterizes leprosy as a silent and reckless disorder, since smell is also a sense of alert and protection.

Limitations

This was a cross-sectional study with a convenience sample based only on participants living the city of Londrina-PR. Exclusions of participants also limited our study, as previous infection with the 2019 novel coronavirus (COVID-19). We withdraw participants that were infected by coronavirus from our sample ($n = 14$) in addition to one individual with traumatic brain injury (stroke) and was unable to understand the complexity of the test ($n = 1$).

Conclusion

In the study, most individuals presented olfactory dysfunction (91.7%), only 5,6% were able to acknowledge the loss of the sense of smell, suggesting that it is important to assess the sense of smell in patients with leprosy. Olfactory alterations were correlated with patients with lower educational levels and with older age groups. Further research should be developed to expand on and ratify the observed data.

Acknowledgments

To Cristina Maria Aranda, dermatologist, who helped in the data collection of the study and at the service of “Policlínica Municipal de Londrina” and the “Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema,” places that allowed the research to be carried out.

Supporting information

STROBE checklist.

Supplementary material

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT, with 40 substances) consists of four booklets with 10 substances each (see figure 2), in which they scraped the test footage

and sniffed it, marking an option with four alternatives and a corresponding odor (see figures 3 and 4). The UPSIT value varies from zero to 40, according to the number of correct answers for the substances, classifying a substance as normosmia, hyposmia, anosmia or possible simulator. This score also depended on sex (male or female). (see tables 5 and 6)

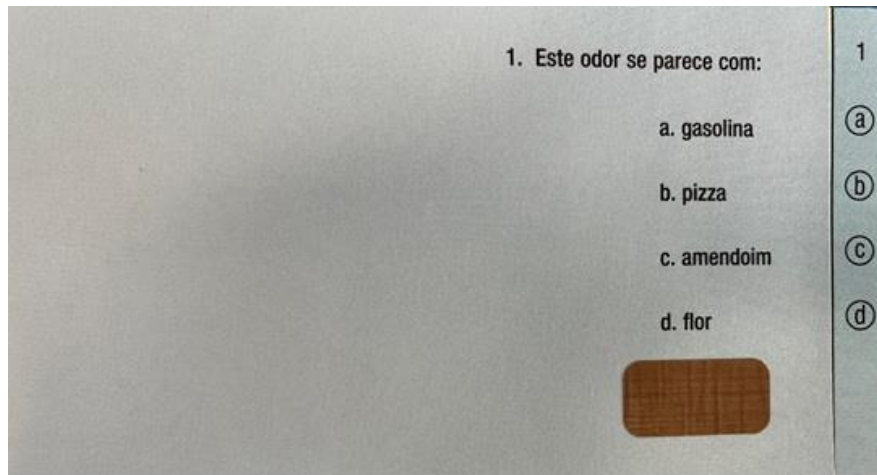
Figure 2 - Booklets of The University of Pennsylvania Odor Identification Test (UPSIT) validated for the Brazilian population.



UPSIT consists of 4 booklets, containing 10 pages, totaling 40 substances.

Source: Author's own photo file.

Figure 3 – Sample page from the UPSIT Test Booklet



To release the odorant, the patient scrapes the square in the lower corner of each page using a pencil that is suitable for the test. Once the odorant is released, the patient must choose one of the four alternatives presented that corresponds to the odor.

Source: Author's own photo file.

Figure 4 - Example of how the test is performed



Researcher holds the booklet as an example of how the test is performed. After scraping the square in the lower page, the individual smells the odorant and tries to identify the substance and cross out the corresponding alternative on the page.

Source: Author's own photo file.

Table 5 – UPSIT standard substances

Booklet 1	Booklet 2	Booklet 3	Booklet 4
1.Pizza	11.Onion	21.Perfume	31.Solvent
2.Buble gum	12.Fruit juice	22.Flower	32.Grass
3.Menthol	13.Baby powder	23.Peach	33.Smoke
4.Cherry	14.Jasmim	24.Tire rubber	34.Wood
5.Motor oil	15.Cinnamom	25.Pickles	35.Grape

6.Mint	16.Gasoline	26.Pineapple	36.Garlic
7.Banana	17.Strawberry	27.Raspberry	37.Soap
8.Clove	18.Coffee	28.Orange	38.Natural gas
9.Leather	19.Gingerbread	29.Walnut	39.Rose
10.Coconut	20.Apple	30.Watermelon	40.Peanut

UPSIT denotes University of Pennsylvania Smell Identification Test

Table 6 – UPSIT classification for males and females

Classification	Total points (Male)	Total points (Female)
Normosmia	34 to 40 points	35 to 40 points
Mild hyposmia	30 to 33 points	31 to 34 points
Moderate hyposmia	26 to 29 points	26 to 30 points
Severe hyposmia	19 to 25 points	19 to 25 points
Anosmia	6 to 18 points	6 to 18 points
Probable simulator	0 to 5 points	0 to 5 points

UPSIT denotes University of Pennsylvania Smell Identification Test

References

1. Pavezzi PD, do Prado RB, Boin Filho PÂ, Gon AS, Tuma B, Fornazieri MA, et al. Evaluation of ocular involvement in patients with Hansen's disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(9):e0008585. doi: 10.1371/journal.pntd.0008585
2. WHO. Global leprosy update, 2015. *Weekly Epidemiologic Rec.* 2016;91:405–420.
3. Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 1999; 74(2): 113-9.
4. Navon L. Beggars, metaphors, and stigma: a missing link in the social history of leprosy. *Soc Hist Med.*1998;11(1):89-105.
5. Naaz F, Mohanty PS, Bansal AK, Kumar D, Gupta UD. Challenges beyond elimination in leprosy. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6(3):222-28.
6. Prevedello FC, Mira MT. Hanseníase: uma doença genética? *An Bras Dermatol.*2007;82(5):451-9.
7. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):373-382.
8. Koyuncu M, Celik O, Inan E, Ozturk A. Doppler sonography of vertebral arteries and audiovestibular system investigation in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63: 23–27.

9. Yowan P, Danneman K, Koshy S, Richard J, Daniel E. Knowledge and practice of eye-care among leprosy patients. *Indian J Lepr* 2002;74:129–135.
10. Soni NK. Leprosy of the tongue. *Indian J Lepr* 1992;64: 325–330.
11. Veyseller B, Aksoy F, Yildirim YS, Açikalin RM, Gürbüz D, Ozturan O. Olfactory dysfunction and olfactory bulb volume reduction in patients with leprosy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Sep;64(3):261-5. doi: 10.1007/s12070-011-0284-9. Epub 2011 Aug 27.
12. Barton RP. Clinical manifestation of leprosy rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85:74-82.
13. Mishra A, Saito K, Barbash SE, Mishra N, Doty R. Olfactory Dysfunction in Leprosy. *Laryngoscope*,2006;116:413-416.
14. Bottene IMC, Reis VMS. Quality of life of patients with paucibacillary leprosy. *An Bras Dermatol.*2012;48(3):408-11.
15. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Aug;51(4):815-825. doi: 10.1016/j.otc.2018.03.014.
16. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics.*2013; 68(1):65-8.
17. Boscolo-Rizzo P, Menegaldo A, Fabbris C, Spinato G, Borsetto D, Vaira LA, et al. Six-Month Psychophysical Evaluation of Olfactory Dysfunction in Patients with COVID-19. *Chem Senses.* 2021 Jan 1;46:bjab006. doi: 10.1093/chemse/bjab006.
18. Menon C, Westervelt HJ, Jahn DR, Dressel JA, O'Bryant SE. Normative performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a multi-ethnic bilingual cohort: a Project FRONTIER study. *Clin Neuropsychol.* 2013;27(6):946-961.
19. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front. Psychol.* 5:20. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020
20. Fornazieri MA, Doty RL, Bezerra TFP, Pina FR, Costa FO, Voegels RL, et al. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol Behav.* 2019 Jan 1;198:84-89. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.10.011.
21. Camacho ID, Burdick A, Benjamin L, Casiano R. Chronic rhinitis: a manifestation of leprosy. *Ear Nose Throat J.*2011;90(9):E1-3.
22. Torre J. Manifestaciones nasales de la lepra. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 2015;31(1):52-60.

7 CONCLUSÕES

No presente estudo, a alteração olfatória foi bem prevalente [n = 33, 91,7% (IC 95%: 77,5%-98,3%)] vs. grupo controle [n = 28, 38.9% (CI 95%: 27.6%-51.1%)], mas com pouco autoconhecimento do distúrbio pelos pacientes com hanseníase (5,6%). A função olfativa foi significativamente pior entre os pacientes com hanseníase [hanseníase UPSIT = 25,2 (IC 95%: 23,1-27,3) vs. controles UPSIT = 34,1 (IC 95%: 33,0-35,3); $p < 0,001$]. O risco de perda olfativa foi maior no grupo com hanseníase [OR: 19,5(IC 95%: 5,18-105,70; $p < 0,001$)]. A função olfatória se correlacionou negativamente com a idade ($p = 0,032$) e positivamente com o nível de escolaridade ($p = 0,028$).

Por se tratar de um estudo transversal, com amostra de conveniência, utilizando apenas o município de Londrina, os autores consideram a presente pesquisa limitada. A aplicação do teste e do formulário por três pessoas diferentes, embora tenha ocorrido um treinamento de todos, pode ser considerado outra limitação. A falta da realização de exame por meio de endoscópico nasal também seria uma limitação. A pesquisa foi prejudicada, também, pelos critérios de exclusão como a infecção prévia pelo novo coronavírus de 2019 (COVID-19) excluíram participantes da amostra (n=14), além de um indivíduo com acidente vascular cerebral (n=1) e outro que não compreendeu o teste (n=1).

Pelos resultados obtidos até o momento com a aplicação do UPSIT, embora limitações anteriormente citadas, sugere-se que seria importante a avaliação do olfato nos pacientes com hanseníase, tendo em vista a sua prevalência e a pouca autopercepção do seu distúrbio. Novos trabalhos deverão ser desenvolvidos para ampliar e ratificar os dados observados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pavezzi PD, do Prado RB, Boin Filho PÂ, Gon AS, Tuma B, Fornazieri MA, et al. (2020) Evaluation of ocular involvement in patients with Hansen's disease. *PLoS Negl Trop Dis* 14(9): e0008585.
2. WHO. Global leprosy update, 2015. *Weekly Epidemiologic Rec.* 2016; 91:405-420.
3. Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 1999; 74(2): 113-9.
4. Navon L. Beggars, metaphors, and stigma: a missing link in the social history of leprosy. *Soc Hist Med.*1998;11(1):89-105.
5. Naaz F, Mohanty PS, Bansal AK, Kumar D, Gupta UD. Challenges beyond elimination in leprosy. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6(3):222-28.
6. Prevedello FC, Mira MT. Hanseníase: uma doença genética? *An Bras Dermatol.*2007;82(5):451-9.
7. Alemu Belachew W, Naafs B. Position statement: Leprosy: Diagnosis, treatment and follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1205-1213.
8. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):373-382.
9. Koyuncu M, Celik O, Inan E, Ozturk A. Doppler sonography of vertebral arteries and audiovestibular system investigation in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63: 23–27.
10. Yowan P, Danneman K, Koshy S, et al. Knowledge and practice of eye-care among leprosy patients. *Indian J Lepr* 2002;74:129-135.
11. Soni NK. Leprosy of the tongue. *Indian J Lepr* 1992;64: 325-330.
12. Barton RP. Clinical manifestation of leprosy rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85:74-82.
13. Mishra A, Saito K, Barbash SE, Mishra N, Doty R. Olfactory Dysfunction in Leprosy. *Laryngoscope*,2006;116:413-416.
14. Bottene IMC, Reis VMS. Quality of life of patients with paucibacillary leprosy. *An Bras Dermatol.*2012;48(3):408-11.
15. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Aug;51(4):815-825. doi: 10.1016/j.otc.2018.03.014.
16. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics.*2013; 68(1):65-8.

17. Couto Dal Secco RG, França K, Castillo D, AlHarbi M, Lotti T, Fioranelli M, Roccia MG. A synopsis of the history of Hansen's disease. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(Suppl 1):27-30.
18. Eidt LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saude soc.* 2004;13(2):76-88.
19. Grzybowski A, Nita M. Leprosy in the Bible. *Clin Dermatol.* 2016;34(1):3-7.
20. Opromolla PA, Laurenti R. Hansen's disease control in the State of São Paulo: a historical analysis. *Rev Saude Publica.* 2011;45(1):195-203.
21. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, Hugh J, Dellavalle RP, Dunnick CA. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):1-14.
22. Leprosy [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 7 April 2022]. Available from: http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leprosy/leprosy.html.
23. Ministério da Saúde (BR). Hanseníase - indicadores operacionais e epidemiológicos. [base de dados na Internet]. DATASUS - tecnologia da Informação a Serviço do SUS. 2021 [acesso em 24 abril 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>.
24. Corrêa R, Aquino D, Caldas A, Serra H, Silva F, Ferreira M, et al. Association analysis of human leukocyte antigen class II (DRB1) alleles with leprosy in individuals from São Luís, state of Maranhão, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(suppl 1):150-155.
25. Leal D, Cazarin G, Bezerra L, Albuquerque A, Felisberto E. Programa de Controle da Hanseníase: uma avaliação da implantação no nível distrital. *Saúde Debate.* 2017;41(spe):209-228.
26. Aguiar V. Brasil é o segundo em número de casos de hanseníase no mundo. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-01> Acesso em: 24 de abril de 2022.
27. Lastória JC, Morgado de Abreu MAM. Leprosy (part 1): review of the epidemiological, clinical and etiopathogenic aspects. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):205-18.
28. Chavarro-Portillo B, Soto CY, Guerrero MI. Mycobacterium leprae's evolution and environmental adaptation. *Acta Trop.* 2019; 197:105041.
29. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(4):e0008276. doi: 10.1371.
30. Fonseca AB, Simon MD, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, Reed SG, de Jesus AR. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty.* 2017;6(1):5.

31. Sousa JR, Sotto MN, Quaresma JAS. Leprosy As a Complex Infection: Breakdown of the Th1 and Th2 Immune Paradigm in the Immunopathogenesis of the Disease. *Front Immunol.* 2017;8:1635.
32. Macedo A, Gigliotti P, Gameiro J, Souza V. Quantification of serum leptin levels in leprosy. *Hansen Int.* 2012;37(2):40-46.
33. Ramos-e-Silva M, Castro M. Mycobacterial Infections. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, ed. by. *Dermatology*. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2012. p. 1221-1228.
34. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. *Global Leprosy Strategy 2016-2020: Operational Manual 2016. Accelerating towards a leprosy-free world*. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016(http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B5233.pdf, accessed 25 April 2022).
35. Duthie M, Orcullo F, Abbelana J, Maghanoy A, Balagon M. Comparative evaluation of antibody detection tests to facilitate the diagnosis of multibacillary leprosy. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(7):3267-3275.
36. Caleffi K, Hirata R, Hirata M, Caleffi E, Siqueira V, Cardoso R. Use of the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium leprae* in urine. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(2):153-157.
37. Andrade PR, Pinheiro RO, Sales AM, Illarramendi X, Barbosa MG, Moraes MO, Jardim MR, Nery JA, Sampaio EP, Sarno EN. Type 1 reaction in leprosy: a model for a better understanding of tissue immunity under an immunopathological condition. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(3):391-407.
38. Sousa A, Fava V, Sampaio L, Martelli C, Costa M, Mira M et al. Genetic and Immunological Evidence Implicates Interleukin 6 as a Susceptibility Gene for Leprosy Type 2 Reaction. *J Infect Dis.* 2012;205(9):1417-1424.
39. Gonçalves H, Pontes M, Bühner-Sékula S, Cruz R, Almeida P, de Moraes M et al. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients - the correlation between clinical disease types and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(suppl. 1):74-78.
40. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
41. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Estratégia nacional para enfrentamento da hanseníase 2019-2022 / National strategy for

confronting hansen's disease 2019-2022 [acesso em 24 abril 2022]. Disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_nacional_enfrentamento_hansenise_2019.pdf.

42. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 1:1-9.
43. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell.* 1991; 65:175-87.
44. Steven M. Bromley, "Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach," *American Family Physician* 61, no. 2 (2000): 427-36.
45. Trimmer C, Mainland JD. The Olfactory System [Internet]. *Conn's Translational Neuroscience.* Elsevier Inc.; 2017. 363-377 p. doi: 10.1016/B978-0-12-802381-5.00029-4.
46. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system [Internet]. 1st ed. Vol. 164, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2019. 17–28 p. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2
47. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front. Psychol.* 5:20. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020
48. Fornazieri MA, Doty RL, Bezerra TFP, de Rezende Pinna F, Costa FO, Voegels RL, Silveira-Moriyama L. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol Behav.* 2019 Jan 1; 198:84-89. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.10.011.
49. Boscolo-Rizzo P, Menegaldo A, Fabbris C, Spinato G, Borsetto D, Vaira LA, Calvanese L, Pettorelli A, Sonogo M, Frezza D, Bertolin A, Cestaro W, Rigoli R, D'Alessandro A, Tirelli G, Da Mosto MC, Menini A, Polesel J, Hopkins C. Six-Month Psychophysical Evaluation of Olfactory Dysfunction in Patients with COVID-19. *Chem Senses.* 2021 Jan 1;46:bjab006. doi: 10.1093/chemse/bjab006.
50. Menon C, Westervelt HJ, Jahn DR, Dressel JA, O'Bryant SE. Normative performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a multi-ethnic bilingual cohort: a Project FRONTIER study. *Clin Neuropsychol.* 2013;27(6):946-961.
51. Rebholz H, Pfaffeneder-Mantai F, Knoll W, Hassel AW, Frank W, Kleber C. Olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection: Focus on odorant specificity and chronic persistence. *Am J Otolaryngol.* 2021 Apr 13;42(5):103014. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103014.
52. Camacho ID, Burdick A, Benjamin L, Casiano R. Chronic rhinitis: a manifestation of leprosy. *Ear Nose Throat J.* 2011;90(9):E1-3.
53. Torre J. Manifestaciones nasales de la lepra. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 2015;31(1):52-60.

54. Brandsma JW, Van Brakel WH. WHO disability grading: operational definitions. *Lepr Rev.* 2003 Dec;74(4):366-73.
55. Chaturvedi VN, Rathi SS, Raizada RM, Jain SK. Olfaction in leprosy. *Indian J Lepr.* 1985;57:814-819.
56. Lopes FC, Ramos ACV, Pascoal LM, Santos FS, Rolim ILTP, Serra MAAO, Santos LHD, Santos Neto M. Leprosy in the context of the Family Health Strategy in an endemic scenario in Maranhão: prevalence and associated factors. *Cien Saude Colet.* 2021;26(5):1805-1816.

APÊNDICE
APÊNDICE 1 – Formulário de inclusão no estudo

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**“FATORES PREDITORES, EVOLUÇÃO E CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DO
ACOMETIMENTO NASAL NA HANSENÍASE”**

A – Informações sobre a pesquisa:

Gostaríamos de convidá-lo para participar, como voluntário (a), da pesquisa intitulada como **“Fatores preditores, evolução e características fisiológicas do acometimento nasal na hanseníase”**. O objetivo da pesquisa é investigar o quanto a hanseníase provoca danos na função olfatória (problemas na capacidade de sentir o cheiro e na diferenciação dos cheiros) e a prevalência das deformidades nasal (o quanto a doença causa defeitos no nariz). Através do estudo poderemos contribuir para o melhor entendimento da função olfatória e melhorarmos as orientações no manejo dos pacientes quanto aos cuidados nasais. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o(a) senhor(a) solicitar a recusa ou desistência de participação a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo a você.

B – Procedimentos do estudo:

A pesquisa envolverá uma entrevista (responder perguntas), aplicação de um teste de verificação de odor e coleta de muco (líquido) nasal. Será realizado nos centros de referência de tratamento da Hanseníase em Londrina: Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (CISMEPAR) e Policlínica Municipal de Saúde, durante os ambulatórios de dermatologia sanitária.

C – Riscos aos participantes:

Informamos que o estudo não trará riscos diretos aos pacientes. Mas caso o paciente, por algum motivo não relacionado à pesquisa, tenha uma emergência médica, haverá uma regulação pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) para atendimento hospitalar.

D – Confidencialidade da pesquisa:

As informações obtidas desta pesquisa serão sigilosas e confidenciais (dados serão arquivados em armários com chave de forma que as informações pessoais dos pacientes não

serão identificadas). Não haverá custos aos pacientes e, também, não haverá compensação financeira adicional.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar com **Rogério Nabor Kondo, médico dermatologista e mestrando**, Avenida Robert Koch, 60- Vila Operária- Londrina-PR, pelo telefone 43-3336-0144 ou 43- 9 9972-5668 e e-mail: kondo.dermato@gmail.com, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao(à) senhor(a).

Eu _____, RG _____, declaro que estou de acordo com essas informações contidas nesse documento, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo com a participação voluntária e poderei me retirar a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos de atendimentos nesse serviço.

Londrina, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Assinatura do participante: _____

ANEXO B – Termo de Confidencialidade e Sigilo

Termo de Confidencialidade e Sigilo

Eu, **Rogério Nabor Kondo**, médico, dermatologista, casado, inscrito no CPF 014.628.679-01, baixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre as informações técnicas e as outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado “**FATORES PREDITORES, EVOLUÇÃO E CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DO ACOMETIMENTO NASAL NA HANSENÍASE**”, a que tiver acesso nas dependências da referência em tratamento de hanseníase na cidade de Londrina: Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (CISMEPAR) e Policlínica Municipal de Saúde, durante os ambulatórios de dermatologia sanitária.

Por este termo de confidencialidade e sigilo, comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens “indicar”, acima mencionados.

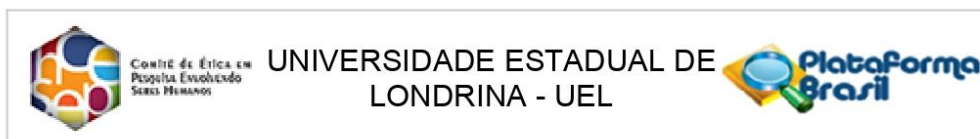
Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir

Londrina, ____ de _____ de 20____.

Rogério Nabor Kondo

CPF: 014.628.679-01

ANEXO C – Documento de Aprovação do Comitê de Ética da UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES PREDITORES, EVOLUÇÃO E CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DO ACOMETIMENTO NASAL NA HANSENÍASE EM LONDRINA-PR.

Pesquisador: ROGERIO NABOR KONDO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42159420.0.0000.5231

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.537.337

Apresentação do Projeto:

O principal objetivo deste projeto é estimar a prevalência de acometimento olfativo e das deformidades nasal em pacientes com hanseníase, em atendimento na cidade de Londrina durante o ano de 2021 e verificar se diferem de acordo com o gênero. Este estudo é do tipo transversal e será realizado nos centros de referência de tratamento da Hanseníase em Londrina: Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (CISMEPAR) e Policlínica Municipal de Saúde, durante os ambulatórios de dermatologia sanitária. Serão recrutados pacientes diagnosticados com hanseníase durante o ano de 2021, tanto paucibacilares quanto multibacilares, além de pacientes em acompanhamento devido às reações hansênicas. Seus dados serão comparados com voluntários sem alterações olfatórias. Para coleta desses dados usaremos os prontuários eletrônicos dos serviços de referência, entrevista e exame olfativo do paciente pelo University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), além de coleta de muco. Esperase encontrar algum grau de disfunção olfativa na maior parte dos pacientes com hanseníase atendidos nos centros de referências de Londrina. A padronização de um instrumento de avaliação olfativa que possa ser aplicado pelos próprios dermatologistas, que primeiramente assistem a esses pacientes, facilitará o rastreo e o encaminhamento ao otorrinolaringologista.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

Município: LONDRINA

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA EM SAÚDE
SERIES HUMANAS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.537.337

Objetivo da Pesquisa:

Estimar a prevalência de acometimento olfativo e das deformidades nasal em pacientes com hanseníase em atendimento na cidade de Londrina durante o ano de 2021 e verificar se diferem de acordo com o gênero.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Para coleta de muco, poderia ocasionar desconforto ao colocar e retirar o papel de filtro no epitélio olfativo e epitélio respiratório superior. Quanto à aplicação do exame olfativo do paciente pelo University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), como se trata de questionário de múltipla escolha, não trará risco ao paciente.

Benefícios: Através do resultado e do entendimento da pesquisa, visamos padronizar um instrumento de avaliação olfativa que possa ser aplicado pelos próprios dermatologistas, que primeiramente assistem a esses pacientes. Com isso, também, esperamos facilitar o rastreio e o encaminhamento ao otorrinolaringologista, além de podermos contribuir para melhor entendimento do envolvimento olfativo na hanseníase.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apesar do empenho em sua erradicação, a hanseníase faz parte do grupo das doenças negligenciadas e o Brasil ainda continua sendo o segundo país em número de casos no mundo, antecedido apenas pela Índia. Os dados, embora limitados, sugerem que a disfunção olfatória ocorre em aproximadamente 40% dos casos de hanseníase. Em Londrina (PR), não existem dados ainda sobre a prevalência do acometimento olfativo dos pacientes com hanseníase, o que indica a importância da realização da presente pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresenta Folha de Rosto assinada pelo coordenador do PPG, professor Waldiceu Aparecido Verri Junior;
- Apresenta Termo de Confidencialidade e Sigilo devidamente assinado;
- Apresenta o modelo de TCLE;
- Apresenta Informações Básicas da Pesquisa;
- Apresenta o Roteiro Descritivo do Projeto de Pesquisa;
- Apresenta roteiro de perguntas que subsidiará a entrevista piloto;
- Apresenta resposta do CISMENPAR referente ao Ofício destinado ao Consórcio Intermunicipal de

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

Município: LONDRINA

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.537.337

Saúde do Médio Paranapanema (CISMEPAR), com a solicitação do pesquisador Rogério para realização da pesquisa;

•Apresenta Ofício da Diretoria de Gestão do trabalho da Autarquia Municipal de Saúde de Londrina, autorizando a realização da pesquisa mediante a aprovação do CEP (para autorização das atividades na Policlínica Municipal de Saúde).

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



CONSELHO DE ÉTICA EM
PESQUISA UNIVERSITÁRIA
SERIES HUMANAS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.537.337

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1674067.pdf	10/02/2021 18:12:08		Aceito
Outros	Mestrado_questionario_hanseniase.doc	10/02/2021 18:11:13	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_livre_esclarecido_hanseniase.doc	10/02/2021 18:08:59	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade_Hanseniase.pdf	10/02/2021 18:02:15	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_hanseniase_Waldiceu.pdf	10/02/2021 17:59:34	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Outros	Autorizacao_cismepar_kondo.pdf	02/02/2021 10:02:36	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Outros	Mestrado_Cismepar.docx	13/01/2021 20:45:25	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Outros	Mestrado_Poclinica.pdf	13/01/2021 20:41:19	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Hanseniase_projeto_detalhado.docx	07/12/2020 20:43:12	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Brochura Pesquisa	Hanseniase_plataforma.docx	07/12/2020 20:40:13	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade_sigilo_hanseniase.docx	07/12/2020 20:13:45	ROGERIO NABOR KONDO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 12 de Fevereiro de 2021

Assinado por:

**Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))**

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

Município: LONDRINA

E-mail: cep268@uel.br

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – Formulário de inclusão no estudo

FORMULÁRIO – HANSENÍASE

1. Nome _____ idade _____ sexo _____
2. No do prontuário () Policlínica () CISMEDPAR _____
3. Raça () Branca () Parda () Negro () Amarelo () Índio
4. Fone _____
5. Renda (salários/família) () até 2 () 3-4 () 5 -9 () 10-19 () mais que 20
6. Nível de escolaridade () sem () fundamental incompleto () fundamental completo () médio incompleto () médio completo () superior incompleto () superior completo
7. Profissão _____ ocupação _____
8. Classificação clínica ou operacional _____
9. Tempo de diagnóstico _____
() caso novo () caso em tratamento () caso tratado
10. Início de tratamento _____ Final de tratamento _____
11. Reação hansênica em vigência () sim () não Tipo _____
12. Teve reações hansênicas anteriores?
() sim () não Qual tipo? _____
13. Exames séricos alterados _____
14. Tabagista () sim () não _____
15. Já foi avaliado por um médico otorrinolaringologista (especialista em nariz)? () sim () não Motivo _____
16. Você tem algum problema de diferenciar os cheiros? () sim () não
Se sim, desde quando? () antes do diagnóstico () após o diagnóstico
17. Anormalidade anatômica () sim () não
Qual? _____
18. O quanto à disfunção olfatória (dificuldade de sentir o cheiro) interfere na sua vida?
() nada () pouco () muito
19. O quanto à anormalidade morfológica nasal (deformidade nasal) interfere na sua vida?
() nada () pouco () muito
20. Pontuação da UPSIT _____ data _____
() Masculino () Feminino

() Normosmia
() Hiposmia leve
() Hiposmia moderada
() Hiposmia severa
() Anosmia
() Provável simulador