

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**O SENTIDO ESQUECIDO:  
O ALZHEIMER E A REAPROXIMAÇÃO DO OLFATO COMO POSSÍVEL  
FERRAMENTA PARA ESTÍMULO DA MEMÓRIA E COMPREENSÃO DAS  
EMOÇÕES HUMANAS:  
uma revisão narrativa da literatura.**

**Luma Babolim Antonio**

São Paulo

2020

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**O SENTIDO ESQUECIDO:  
O ALZHEIMER E A REAPROXIMAÇÃO DO OLFATO COMO POSSÍVEL  
FERRAMENTA PARA ESTÍMULO DA MEMÓRIA E COMPREENSÃO DAS  
EMOÇÕES HUMANAS:  
uma revisão narrativa da literatura.**

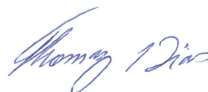
**Luma Babolim Antonio**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade  
de São Paulo.



---

Orientador:  
Prof. Dr. Helder Takashi Imoto Nakaya



---

Coorientador:  
Dr. Thomaz Lüscher Dias



São Paulo

2020

Aos meus pais, Silza e Norberto, e toda minha família, pela confiança e amor ao longo desses anos de graduação.

Às minhas amigas Isabelle e Cecília, e todos os amigos que levarei no coração.

Ao meu orientador Helder, e co-orientador Thomaz, por manter o brilho nos olhos à inovação e à Ciência.

A todos os professores da graduação que dedicaram suas aulas com carinho, ética e paixão.

"A genialidade do ser humano é tão limitada pelos limites da natureza humana, que nós só sabemos o que os nossos cinco sentidos ensinam."

- Thomas Sydenham, Works, Vol. u. p 182.  
5

## SUMÁRIO

	Pág.
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>05</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>06</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>07</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>08</b>
<b>3. Materiais e Métodos.....</b>	<b>08</b>
3.1. Estratégias de pesquisa.....	08
3.2. Critérios de inclusão.....	09
3.3. Critérios de exclusão.....	09
<b>4. Resultados e Discussão.....</b>	<b>09</b>
4.1. O Alzheimer e sua relação com as emoções e autoconsciência.....	09
4.2. Processos de Memorização.....	11
4.3. Memória Olfativa e a Doença de Alzheimer.....	13
4.4. Neuroanatomia da Olfacção.....	14
4.5. Detecção da Disfunção Olfativa na DA por Testes Olfativos.....	17
4.6. Papel Social do Olfato na Recuperação da Memória.....	20
4.7. Tratamentos Apoiadores Relacionados ao Olfato.....	22
4.8. A Importância do Treinamento Olfativo.....	24
4.9. Vídeos como Ferramenta de Aprendizagem.....	27
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>38</b>
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>40</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

DA	Doença de Alzheimer
DCB	Dano Cognitivo Brando
ERM	Espectroscopia por Ressonância Magnética
MA	Memórias Autobiográficas
OMS	Organização Mundial da Saúde
SS	Sniffin' Sticks
TIC	Total Inatividade Cognitiva
UPSIT	Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia (em inglês)

## RESUMO

ANTONIO, L. B. **O Sentido Esquecido - O Alzheimer e a reaproximação do olfato como possível ferramenta para estímulo da memória e compreensão das emoções humanas**. 2020. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

**Palavras-chave:** *Alzheimer, olfato, tratamento, sentidos, emoções, memória, vídeo educativo.*

**INTRODUÇÃO:** A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais frequentemente associada com a idade, de etiologia incerta, que tem como consequência o comprometimento cognitivo - declínio do pensamento, do raciocínio e da memória, sendo este último o sintoma mais evidente nos estágios iniciais. Com a memória, o ser humano é capaz de reter aprendizados, lembrar e reagir perante ao mundo. A estimulação olfativa aprimora a especificidade de memórias de longo prazo, autobiográficas. Ainda negligenciado na clínica, o olfato tem grande importância na qualidade de vida de pessoas de forma geral. Exercícios lúdicos e o enriquecimento ambiental para estimular a função neural de pessoas idosas através dos sentidos demonstraram resultados positivos na recuperação da memória, além de contribuir na capacidade de raciocínio, atenção e percepção, e no processo de aprendizagem. A produção do vídeo baseada nesta Tese busca dar acesso à comunidade geral e científica sobre o tema. **OBJETIVO:** Para unir um tema contemporâneo, interessante, com aplicabilidade no ramo farmacêutico, esta Tese de Conclusão de Curso discute sobre a relação olfato-Alzheimer para a produção de um material útil, escrito e em vídeo, para além da comunidade científica. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Uma revisão literária narrativa com seleção de artigos científicos coerentes com a temática das principais plataformas científicas digitais. **RESULTADOS:** Entendendo a relação do Alzheimer com as emoções, os processos de memorização, a neuroanatomia da olfação e disfunção olfativa na neuropatologia, foi possível identificar os desafios e potenciais ferramentas para estudar o Alzheimer e conhecer o possível papel do olfato na patologia, além do diagnóstico pela disfunção olfativa. Sendo uma tecnologia que facilita a memorização, o vídeo vem para disseminar o conteúdo aqui escrito a outros segmentos populacionais além do científico. **CONCLUSÃO:** As terapias não farmacológicas na AD e em outras doenças neurodegenerativas têm objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O olfato aparece não só como ferramenta de diagnóstico da DA, mas como um instrumento para estimular a sociabilidade de pacientes e trazer novas inspirações para estudos sobre DA e o impacto do sentido na recuperação de memórias.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais frequentemente associada com o avanço da idade <sup>2,8</sup>, de etiologia incerta <sup>18</sup>, que tem como consequência o comprometimento cognitivo <sup>1,2,62</sup> e pode ser diagnosticada nas diferentes fases pelas tecnologias atuais disponíveis, junto à história clínica apresentada <sup>62</sup>. Seu nível de gravidade é comumente dividido em três estágios: leve, moderado e grave <sup>1,2</sup>. Dentre as manifestações neuropsiquiátricas, temos as alterações de comportamento devido à demência progressiva, incapacitação e declínio nas atividades de vida diária do paciente <sup>1,2,63</sup>. O comprometimento cognitivo da DA resulta no declínio do pensamento, do raciocínio e da memória, sendo este último o sintoma mais evidente nos estágios iniciais <sup>1,2,24</sup>, sendo que, particularmente as lembranças remotas, memórias de longo prazo, ainda se mantêm preservadas até um certo estágio da doença <sup>2,35</sup>. Sendo a memória um processo cognitivo, ela permite criar um sentido de identidade ao indivíduo, intimamente relacionada às experiências vividas <sup>3,35</sup>, tornando-o capaz de reter aprendizados, lembrar e reagir perante ao mundo através dos cinco sentidos <sup>9</sup>.

Alterações na função sensorial, causados por doenças neurodegenerativas como a DA, são fatores potenciais para o comprometimento de sua qualidade de vida <sup>9,40,47,58</sup>. Entender as vias de transmissão e gatilhos sensoriais envolvidos na formação de memórias requer conhecimento sobre como as emoções <sup>6</sup> e os cinco sentidos influenciam no comportamento humano <sup>5</sup>. Geralmente, o olfato é um sentido negligenciado na clínica <sup>60,68</sup>, embora este sistema sensorial tenha grande importância na qualidade de vida de pessoas de forma geral, adicionando sabor e palatabilidade de alimentos e bebidas <sup>26</sup> e também ter relação em doenças neurológicas e neurodegenerativas, como doença de Parkinson (DP), DA, esclerose múltipla e doença de Huntington <sup>56</sup>. Exercícios lúdicos e enriquecimento ambiental que estimulam a função neural de pessoas idosas através do olfato, audição, tato e paladar demonstraram resultados positivos na recuperação da memória, além de contribuir na capacidade de raciocínio, atenção e percepção, e de melhorar o processo de aprendizagem. <sup>9,64,30</sup>

A estimulação sensorial para recuperação de memórias de longo prazo, diminuição da agressividade e promoção da sociabilidade traz o olfato não só como importante marcador de diagnóstico, mas como uma nova hipótese de tratamento auxiliar para pacientes com DA e uma fonte rica para estudos quanto aos mecanismos e etiologia da doença.

Para unir um tema contemporâneo, interessante, com aplicabilidade no ramo farmacêutico, esta Tese de Conclusão de Curso se propõe a oferecer uma visão sobre a relação do sentido do olfato e a doença de Alzheimer para a produção de

um material útil e resumido, em vídeo, para além da comunidade científica, em linguagem simples e acessível - uma ponte entre a comunidade geral e a científica. A presente tese foi elaborada no modelo de revisão da literatura científica narrativa, com estudos publicados até três décadas antes de 2020 com palavras-chave "Alzheimer", "olfato", "tratamento", "memória", "sentidos", "emoções" e "vídeo educativo", somada à produção de um vídeo educativo e com linguagem acessível para unir a comunidade científica e curiosos sobre o tema.

## **2. OBJETIVOS**

Demonstrar a importância do olfato e seu impacto nas emoções humanas para tratamento de pacientes com Alzheimer através de uma revisão literária narrativa e produção de um vídeo educativo e lúdico.

Uma das metas principais do vídeo produzido é despertar o interesse em pessoas com pouco ou nenhum conhecimento sobre o tema.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

A presente Tese de Conclusão de Curso é resultado de uma revisão literária narrativa, planejada para investigar a intersecção entre a tríplice "Alzheimer", "emoções" e "olfato", com análise criteriosa de artigos científicos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão.

Para reunir literatura relevante sobre os principais temas desta Tese de Conclusão de Curso, um compilado de artigos científicos foi organizado para a base desta produção, com publicações com diversidade de opiniões e apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento do assunto, do ponto de vista teórico ou conceitual. A tese constitui em uma revisão da literatura científica na interpretação e análise crítica da autora.

Para isso, o roteiro dessa mídia foi feito com linguagem acessível, facilitando termos técnicos sem perder o sentido, mas trazendo a compreensão e conexão entre seus principais tópicos.

### **3.1. Estratégias de pesquisa**

Estudos publicados entre 1990 até 2020, especialmente os da década de 2010, em português, inglês ou francês foram considerados para análise. Os bancos de dados utilizados foram o Google Scholar e o PubMed, que inclui o Medline e o PubMed Central, onde foram aplicadas as palavras-chave "Alzheimer", "olfato", "tratamento",

"memória", "sentidos", "emoções" e "vídeo educativo". Não foram realizadas revisão por pares nem análises estatísticas e o comitê de Ética não foi aplicável para essa revisão.

### **3.2. Critérios de inclusão**

Para produção da revisão literária narrativa, uma seleção de artigos que integravam pelo menos uma das partes das pesquisas buscadas foram selecionados: olfato-alzheimer, memória-olfato, alzheimer-memória. Os resultados dos estudos foram analisados em busca de uma explicação possível para a influência do sentido humano na recuperação de memória em pacientes diagnosticados.

Foram incluídos, a fim de tornar a Tese de Conclusão de Curso mais atual e atrativa, uma proposta de produção de vídeo, recurso moderno e atual para promover o conteúdo educativo desse vídeo através de mídias atuais.

### **3.3. Critérios de exclusão**

Foram desconsiderados artigos publicados em datas anteriores à década de 1990, com informações inconsistentes ou inconclusivas.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1. O Alzheimer e sua relação com as emoções e autoconsciência**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que os casos de demência atuais afetam, aproximadamente, 50 milhões de pessoas no mundo todo, com quase 10 milhões de novos casos todos os anos, pelo aumento da longevidade humana.<sup>58</sup> A OMS descreve "demência" como uma síndrome clínica resultante de uma neuropatologia, de natureza, geralmente, progressiva, que causa distúrbios nas funções corticais: memória, pensamento, orientação, compreensão, aprendizado, linguagem e julgamento e tem como principais desafios desses pacientes os Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência (SCPD) e a dor.<sup>57</sup> A DA, é a forma de demência mais comum<sup>2, 20, 24, 31</sup> e representa de 60–80% entre todos os casos de demência, com uma incidência anual mundial de 1% em pessoas entre 60–70 anos e 6–8% em indivíduos com 85 anos ou mais.<sup>43, 13</sup> É uma condição neurodegenerativa com progressiva deterioração cognitiva e conseqüente declínio da memorização, cujo início dos sintomas aparece de forma discreta e avança, ao longo do tempo, até uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais<sup>1, 2, 62</sup>.

Histopatologicamente, a DA se caracteriza pela maciça perda sináptica e morte neuronal em regiões responsáveis pelas funções cognitivas - o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral <sup>2</sup>. As alterações histopatológicas em pacientes com DA começam muitos anos antes dos primeiros sintomas clínicos aparecerem <sup>13</sup>. Os dados neuropatológicos mais relevantes em pacientes com DA demonstram a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas, envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) derivados da proteína amilóide precursora (PAP) e massas neurofibrilares intracelulares, formadas principalmente pela proteína tau hiperfosforilada (hTau) <sup>2, 20, 31</sup>. O depósito de amilóide resulta na formação de placas, neuroinflamação e disfunção sináptica com a perda da ação neuronal como consequência. <sup>20, 24, 31</sup> Vale ressaltar que é possível a presença destas alterações no cérebro de idosos saudáveis, porém os sintomas não são observados conjuntamente, nem com a mesma intensidade como em pacientes acometidos pelo Alzheimer <sup>24</sup>. O falecimento costuma ocorrer entre 6 e 12 anos após o início da doença, ocasionados por uma complicação de imobilidade, por embolia pulmonar ou pneumonia. <sup>20, 24</sup>

Por preferencialmente afetar regiões do lobo temporal <sup>35</sup>, o Alzheimer afeta os processos emocionais. A dificuldade na evocação de memórias é um dos principais sinais clínicos, principalmente das memórias autobiográficas (MA), que une o autoconhecimento e a memorização através de informações-chave, como: quem eu sou, quem eu era ou quem eu posso ser, que mantém a identidade pessoal de cada indivíduo. <sup>26, 35</sup> No entanto, a maioria dos estudos sobre emoção e Alzheimer observaram que a emoção não é completamente abolida nos pacientes <sup>26, 46</sup>, que ainda são capazes de se lembrar com mais facilidade de palavras e memórias autobiográficas com valor emocional do que as que não possuem vínculo afetivo <sup>26</sup>. Eventos emocionais tendem a ser lembrados com maior clareza e detalhe, por desenvolver uma resposta positiva ou negativa (excitatório) dos eventos comuns, que resultam em respostas neutras <sup>6, 25</sup>. Por isso, é possível que, após a vivência de um evento emocionalmente relevante, haja um aumento da retenção ou diminuição mnemônica, sugerindo as emoções como grandes responsáveis pela memorização <sup>6, 25</sup>.

O Alzheimer fornece um valioso campo de pesquisa sobre a deterioração progressiva das emoções e do autoconhecimento, uma vez que pacientes diagnosticados têm uma dificuldade de compreender seu mundo interior e exterior, de vivenciar e reviver eventos pessoais anteriores, de interpretar pensamentos, sentimentos e crenças sobre si mesmos <sup>26, 32</sup>. A autoconsciência é um conceito multifacetado que inclui a consciência de seu corpo, história, das percepções, do

estado de humor, capacidade de julgamento, noções sobre o passado, presente e a continuidade do indivíduo (futuro), e é intimamente ligada à MA.<sup>26</sup> A perda progressiva da identidade pessoal na DA gerando uma descontextualização de suas vidas.<sup>26</sup> Com o processamento de emoções podendo aparecer preservado em pacientes com DA, principalmente nos primeiros estágios da doença, é possível que pacientes diagnosticados com DA também consigam manter sua habilidade de reconhecer e se expressar pela da recuperação de suas memórias emocionais.<sup>46</sup>

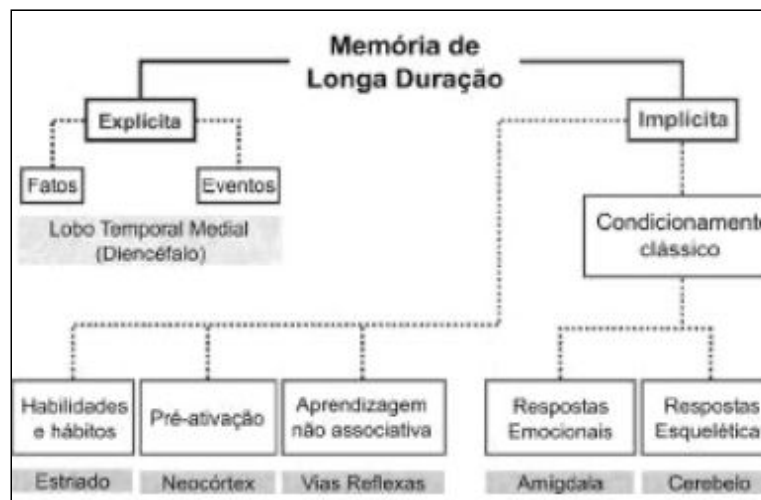
## 4.2 Processos de memorização

A memória compreende um conjunto de habilidades mediadas por diferentes módulos do sistema nervoso, que funcionam de forma independente, porém cooperativa<sup>47</sup>. É o meio pelo qual você recorre às suas experiências passadas a fim de usar essas informações no presente, levando à alteração do comportamento.

<sup>47</sup> A formação da memória inicia com a aquisição da informação através da estimulação dos sentidos (audição, gustação, olfato, visão e tato), processada pelos sistemas sensoriais e armazenada no sistema de memória de curto prazo<sup>9</sup>. A consolidação e capacidade de recuperação dessa memória, transforma-a em uma memória mais estável, de longo prazo, tornando o indivíduo capaz de evocá-la em um momento posterior, por estímulos relacionados de alguma forma a ela<sup>17</sup>. O sistema nervoso, portanto, tem a capacidade de registrar os estímulos, as reações desencadeada por eles, gerando previsões sobre o ambiente<sup>6, 17</sup>.

Há a distinção de dois tipos de memória: a de curto prazo e a de longo prazo<sup>4, 6, 47</sup>. A primeira pode ser descrita como um arquivamento temporário para o desempenho de diversas tarefas cognitivas - um sistema de capacidade limitada. Por outro lado, a memória de longa duração armazena grandes quantidades de informações por um período indefinido de tempo e pode ser diferenciada entre memória explícita e implícita<sup>6, 47</sup> (Fig. 1). Acredita-se que repetir informações da memória de curto prazo pode transformá-las em memórias de longo prazo no processo de consolidação da memória<sup>6</sup>. A memória explícita (ou declarativa) consiste da retenção de experiências sobre fatos e eventos do passado, a que o indivíduo tem acesso consciente<sup>17, 70</sup>. A memória implícita existe com a experiência prévia a um estímulo, a aprendizagem, que torna o indivíduo capaz de desempenhar tarefas sem precisar, consciente e intencionalmente, evocar uma memória específica<sup>6, 69</sup>. A aquisição deste tipo de memória requer treinamento repetitivo e aquisição gradual de diversas experiências ligadas à situação de aquisição original, de forma dependente de alterações cumulativas que ocorrem a cada vez que o sistema é acionado<sup>17, 47, 69, 70</sup>. A memória explícita, flexível e prontamente aplicável a novos contextos, é o tipo de memória prejudicada em pacientes amnésicos e está

principalmente associada ao funcionamento das estruturas do lobo temporal medial (o hipocampo, o córtex entorrinal, o córtex parahipocampal e o córtex perirrinal) <sup>47</sup>. É subdividida entre semântica e episódica, onde a memória autobiográfica é também uma subdivisão desta última <sup>52</sup>. A memória implícita, por outro lado, inclui habilidades perceptuais, motoras, e cognitivas, e hábitos, com as respostas emocionais ligadas ao funcionamento da amígdala <sup>47</sup>.



**Figura 1** - Taxonomia das memórias <sup>47</sup>

Há outras diversas linhas de pensamento para descobrir como funciona a memória e sua retenção. Algumas delas sugerem que esquecer envolve diferentes níveis de decaimento de informações mnemônicas. A Teoria do Traço Difuso, em inglês "fuzzy-trace theory", proposta por Reyna e Brainerd em 1995, apresenta a memória como um sistema complexo, composto por dois processos independentes e paralelos: a memória literal, com grande detalhamento e identificação dos elementos, e a memória semântica, que codifica informações de acordo com a compreensão e interpretação dos elementos, os padrões e o significado da experiência vivenciada <sup>33,34</sup>. A teoria procura estudar comparativamente a memorização, reconstrução e familiaridade, e tem como aplicação recente estudos sobre declínios de memória em pessoas saudáveis em processo de envelhecimento e em transição para déficits cognitivos e Alzheimer <sup>34</sup>. Comparativamente, a Teoria dos Múltiplos Traços (Nadel e Moscovitch, 2007), em inglês "*multiple trace theory*", sugere que o hipocampo codifica e retém memórias episódicas com detalhamento, e o neocórtex os transforma em representações semânticas <sup>35</sup>. As informações codificadas e distribuídas dispersamente pelos neurônios do hipocampo estimulam os neurônios do neocórtex a produzirem representações coerentes do episódio, criando o primeiro traço da memória <sup>17,35</sup>. Quando reativado o traço da memória fora do contexto inicial, cria-se um novo traço que será, também, codificado pelo hipocampo e, posteriormente, no neocórtex. Como resultado, temos uma rede de

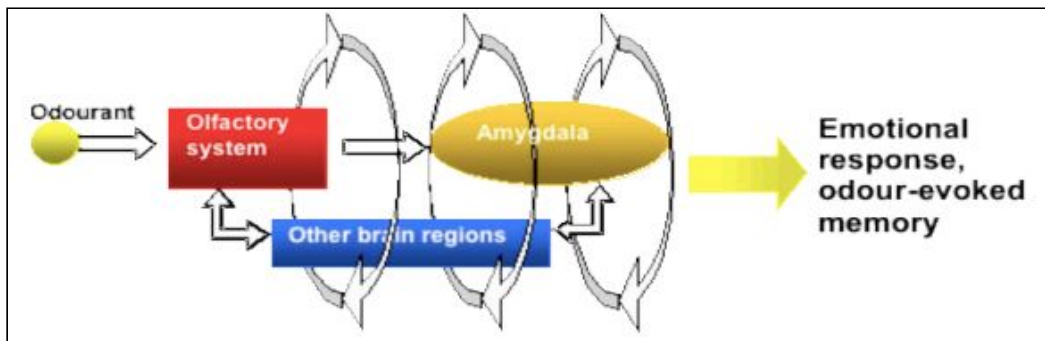
múltiplos traços a respeito de uma situação inicial memorizada.<sup>17,35</sup> Com base na ideia de que a memória autobiográfica é multifacetada e recuperada por meio de uma série de *links* de ativação entre todos os componentes de uma experiência, entende-se que a perda de uma das partes críticas dessa rede de traços torna mais difícil a reativação da memória<sup>35</sup>. Em ambas teorias, o declínio na recuperação da memória se dá pela perda de traços-chave e/ou de muitos traços similares<sup>33,34,35</sup>, o que explica como pacientes com Alzheimer perdem rapidamente a memória após anos de neurodegeneração silenciosa. Codificar informações parecidas pode prejudicar a precisão da memória, o chamado efeito de memória "embaçada", enquanto o efeito de "apagar" a memória está envolvido com pouco acesso a informações similares, que diminui a acessibilidade da memória em questão<sup>15</sup>. Entender se o ato de esquecer está envolvido na perda de precisão, de acessibilidade ou de ambos, pode explicar processos da retenção de memórias a longo prazo<sup>15</sup>. Quando as memórias possuem informações semelhantes e podem ser representadas por algum tipo de padronização ou generalização, há um melhor desempenho do processo do lembrar, resultando em maior acessibilidade, mas precisão reduzida em intervalos variados de retenção<sup>15</sup>.

### **4.3. Memória Olfativa e a Doença de Alzheimer**

As memórias estimuladas olfativamente estão mais ligadas com um contexto espaço-temporal do que as memórias evocadas sem uso de odores<sup>23,25</sup>. A estimulação do olfato apresenta um efeito positivo quanto à especificidade associada das memórias autobiográficas, ou seja, a habilidade de lembrar o passado através da lente óptica do indivíduo e suas experiências pessoais, que é severamente prejudicada entre pacientes diagnosticados com Alzheimer.<sup>23,44</sup>

MA involuntárias são aquelas particulares a um indivíduo e que aparecem em nossa mente espontaneamente a partir de uma reação ao ambiente, sem ação consciente para que sejam resgatadas<sup>26</sup>. Algumas pesquisas sugerem que os odores podem servir de potenciais ferramentas para a recuperação desse tipo de memória<sup>23,25</sup>. Elas propõem que os eventos pessoais podem ser evocados por um caminho direto e outro indireto. O acesso indireto, espontâneo, às memórias autobiográficas é possível se elas estiverem associadas a poderosas pistas senso-perceptuais<sup>23,25,53</sup>. Além disso, o acesso indireto ou automático à informação é mais preservado e com maior número de detalhes em pacientes com Alzheimer do que o acesso direto ou voluntário.<sup>26,37</sup> Algumas MA podem permanecer mais fortes, ricas em detalhes<sup>26,51</sup> e serem mais rapidamente recuperadas em pacientes com Alzheimer graças à sua relação com a intensidade emocional ao evento (Fig. 2), seu significado para a identidade pessoal e concordância com a autoconsciência<sup>46</sup>. Em um estudo sobre emoções e Alzheimer, pacientes foram submetidos a sessões com

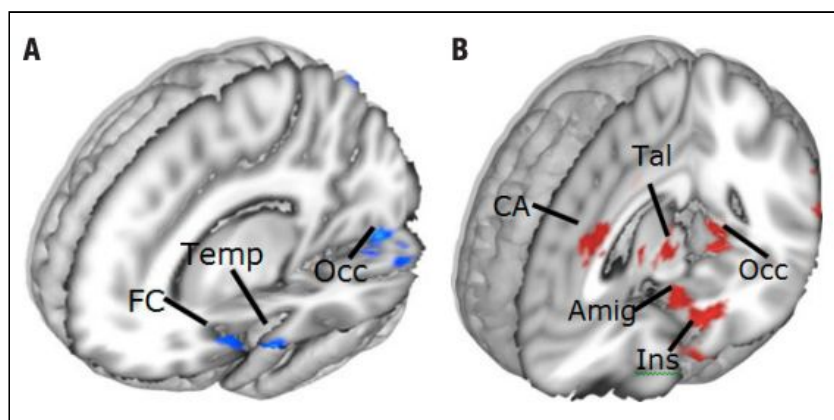
filmes que induziram tristeza ou felicidade ao mesmos. Como resultado, depois de assistir a tais clipes, esses pacientes continuaram a sentir níveis elevados de emoção induzida, mesmo que não tivessem memória explícita (declarativa) sobre os filmes, eles continuaram se sentindo “felizes” ou “tristes”, mas não conseguiam lembrar por quê (nota: o efeito da tristeza perdurou por mais tempo) <sup>46</sup>. Portanto, estímulos sensoriais como os odores podem ajudar a restabelecer e reforçar a permanência e coerência da consciência nesses pacientes <sup>26, 46</sup>.



**Figura 2** - Caminho entre odor e a evocação de uma memória olfativa pela reação emocional <sup>53</sup>.

#### 4.4. Neuroanatomia da Olfacção

Ao contrário de outros sistemas sensoriais, onde o processamento neural está diretamente integrado no tálamo antes do processamento no córtex, o processamento de odores ocorre no complexo amígdala-hipocampo do sistema límbico <sup>25</sup>. Nenhum de nossos outros sentidos tem este nível de conexão direcionada com as áreas do cérebro que processam emoção, aprendizagem associativa e memória <sup>25, 32, 54</sup>. Embora o sistema olfativo e os diferentes mecanismos fisiológicos que podem ser desencadeados serem amplamente estudados, o sistema nervoso central e o processamento da estimulação relacionada aos odores ainda não está totalmente compreendida. <sup>32</sup> Análises de imagem por ressonância magnética demonstraram uma resposta cerebral maior em estímulos olfativos que evocam respostas positivas e negativas, nas áreas do córtex cingulado anterior, núcleo amilóide, e córtex dorsolateral pré-frontal, occipital e orbitofrontal (Fig. 3.) <sup>32</sup> Odores neutros, no entanto, geraram resposta menos intensa e não observada no complexo amilóide, o que pode indicar que estímulos neutros podem melhor indicar distúrbios patológicos <sup>32</sup>, como a demência, por não terem em vínculo afetivo e serem, portanto, menos sensíveis a quem cheira.



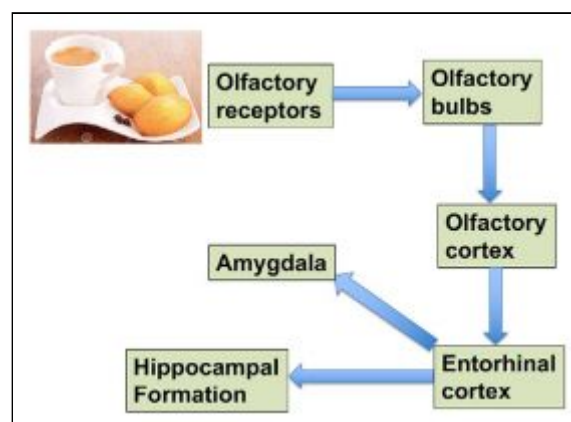
**Figura 3** - Mapa 3 de áreas cerebrais ativadas com a exposição a diferentes estímulos olfativos. [A] Apresenta, em azul, as áreas ativadas quando usados estímulos olfativos agradáveis ou que geraram resposta positiva. [B] O mesmo grupo participantes, demonstrando, em vermelho, as áreas ativadas quando usados estímulos olfativos desagradáveis ou que geraram resposta negativa. **Legenda:** CA: Córtex Cingulado Anterior; FC: Frontal; Ins: Córtex Insular; Occ: Lobo Occipital; Par: Lobo Parietal; Tal: Tálamo; Temp: Lobo Temporal; Amig: Complexo Amigdalóide. <sup>32</sup>

Estudos apontam que a detecção precoce pela diminuição da capacidade olfativa na DA é possível pela proximidade anatômica cerebral de regiões responsáveis pelo olfato e pela capacidade cognitiva e de memorização <sup>54</sup>. De acordo com análise de projeções neuroanatômicas do córtex olfatório e suas ligações intrínsecas com circuitos responsáveis na mediação da memória, o bulbo olfatório envia suas projeções na amígdala e no hipocampo, principalmente, estruturas envolvidas no processo de memorização e reações emocionais <sup>23</sup>. Dados de imagens de ressonância magnética funcional demonstram que há ativação expressiva das regiões da amígdala e hipocampais através dos odores do que em testes usando pistas visuais <sup>53</sup>. A amígdala, estrutura participante do sistema límbico, é diretamente envolvida na formação de memórias emocionais e seu papel modulador na consolidação da informação autobiográfica permitiria a construção de uma representação estável da memória <sup>23, 30, 32</sup>. O hipocampo é associado com a aprendizagem associativa. Assim, o simples ato de cheirar ativa o complexo amígdala-hipocampo <sup>23, 25, 52</sup>. Além disso, o córtex orbitofrontal é a área cortical responsável por atribuir valor afetivo a estímulos e para determinar o valor de reforço de estímulos em geral <sup>25, 32</sup>.

Os odores parecem ter maior impacto na capacidade de influenciar diretamente a função modulatória da amígdala <sup>23, 30</sup>, em especial quando produzem reações emocionais negativas <sup>32</sup>. Durante o processo de recordar uma memória autobiográfica evocada por odor, a amígdala é mais ativada do que quando odores

semelhantes que não provocam uma memória são percebidos <sup>25, 32</sup>. A proximidade anatômica garantiria um acesso direto aos detalhes espaço-temporais envolvidos na codificação, em comparação com as pistas envolvendo outras modalidades sensoriais <sup>23, 25</sup>. Curiosamente, estudos de neuroimagem mostraram que as memórias evocadas por odores são caracterizadas pela ativação de áreas cerebrais envolvidas na recuperação da memória <sup>53</sup>, no processamento cortical de estímulos olfativos, também pelo recrutamento de regiões cerebrais geralmente ativadas durante a imaginação visual (giro olfatório e pré-cuneiforme) e emoções (regiões límbica e temporopolar) <sup>7, 20, 25, 53</sup>, o que pode explicar porque as memórias involuntárias são descritas como mais evocativas <sup>26, 47, 51</sup>. As memórias autobiográficas evocadas por odores demonstraram um aumento da atividade do lobo temporal, que pode refletir estímulos olfativos escaneados por ressonância magnética funcional trouxeram mais agradáveis do que quando a mesma memória é sugerida por seu referente verbal <sup>53</sup>.

O nariz é a primeira etapa da percepção de um odor, canal cuja informação é transmitida do epitélio aos bulbos olfatórios, que projetam uma variedade de estruturas olfativas que incluem o núcleo olfatório anterior, o tubérculo olfatório do córtex piriforme, o córtex entorrinal lateral e o complexo amigdalóide - estruturas olfativas que fazem parte do córtex olfatório primário <sup>54</sup>. Células do núcleo olfatório anterior reagem à estimulação olfativa, e o córtex piriforme tem um papel significativo no processamento de odores <sup>12, 25, 32, 53</sup> baseados na experiência e aprendizado. Neurônios entre as estruturas secundárias projetam para estruturas terciárias, que incluem o córtex orbitofrontal, córtex insular, e o hipocampo dorsal. <sup>25</sup> O sistema olfativo exibe um sistema complexo de conexões associadas, com conexões diretas e indiretas recíprocas com outras áreas cerebrais essenciais <sup>12, 25</sup>.



**Figura 4** - Resumo esquemático das primeiras etapas da olfação. Na direção das setas, temos: receptores olfativos, bulbos olfatórios, córtex olfatório, córtex entorrinal, amígdala e formação hipocampal. <sup>51</sup>

#### 4.5. Detecção da Disfunção Olfativa na DA por Testes Olfativos

Dentre os pacientes com Alzheimer, 85 a 90% têm distúrbios olfativos que aparecem desde os primeiros estágios da doença e são facilmente reconhecidos.<sup>26</sup> A disfunção olfativa é frequentemente despercebida em pacientes com Alzheimer<sup>43, 44, 54</sup>, e muitos subtipos de demência<sup>30</sup>, como Demência de Corpus Lewy e Parkinson<sup>44, 45, 46, 54, 14</sup>. Aproximadamente 85% dos pacientes com Alzheimer em estágio inicial apresentam disfunção olfativa, desenvolvida antes do aparecimento da disfunção cognitiva. Um estudo mostrou que somente 6% dos pacientes com DA em estágio inicial relataram diminuição do olfato, destes, 90% deles demonstraram prejuízo significativo no teste olfativo<sup>43</sup>.

Uma das regiões cerebrais que são afetadas mais rapidamente pelo Alzheimer, onde foram encontrados depósitos amilóides e da proteína Tau nas vias do sistema, incluindo o córtex piriforme.<sup>42</sup> A diminuição da capacidade de identificação de odores foi associada a marcadores de neurodegeneração<sup>13, 18</sup>, como a acetilcolina, principal neurotransmissor, presente no córtex entorrinal e bulbo olfatório<sup>13</sup>, e a redução da espessura cortical entorrinal, hipocampo e volumes da amígdala<sup>43</sup>. Há evidências em análises *post-mortem* relacionando a presença da proteína Tau com a gravidade da demência, e foram encontradas alterações patológicas semelhantes no cérebro e na mucosa olfatória de pacientes.<sup>46</sup> Estudos de imagem *in vivo* mostraram associação entre os depósitos amilóides e a disfunção olfativa, mas indicam que os testes de identificação de odores poderiam estar mais associados a depósitos Tau e neurodegeneração nas regiões de processamento do sentido do olfato.<sup>43</sup> Ainda não é possível identificar um padrão de disfunção olfativa para cada tipo de demência, porém, a realização de avaliações olfativas podem ser ferramentas úteis para diagnóstico, sendo a disfunção olfativa um marcador para a progressão da doença<sup>13, 18, 25</sup> e para a avaliar a eficácia dos medicamentos usado no tratamento de pacientes<sup>45</sup>. Um estudo comprovou o declínio do sentido na patogênese pela análise em biópsias epiteliais que relacionavam os níveis da proteína amyloid- $\beta$  e a disfunção olfativa em pacientes com Alzheimer<sup>18</sup>. Este déficit olfativo dos pacientes apresenta uma alteração periférica e central ao mesmo tempo, caracterizada por problemas de detecção, discriminação, memória, reconhecimento e identificação nestes pacientes,<sup>26, 30</sup> que podem apresentar limiares olfativos nove vezes menores do que idosos saudáveis<sup>29</sup>. Contudo, foi evidenciado que pacientes com Alzheimer apresentaram uma preservação relativa do julgamentos de intensidade, tom hedônico e comestibilidade de odores<sup>26</sup>.

Testes sensoriais olfativos buscam analisar a capacidade de identificação, alcance e discriminação por meio dos odores<sup>13, 54, 56</sup>, uma vez que os primeiros sinais de declínio cognitivo foram detectados através da disfunção olfativa pela proximidade

anatômica entre a região que controla o sentido do olfato e a que controla a cognição no cérebro <sup>18</sup>. Entre os critérios dos testes (threshold/detecção/alcance, identificação, discriminação e memória), a identificação foi associada com o possível decréscimo cognitivo, que comprovou a perda de função do olfato como uma ferramenta de diagnóstico para a detecção dos primeiros sinais da DA <sup>18, 30, 54</sup>. A identificação é um critério que avalia a habilidade do indivíduo de nomear um odor, a discriminação verifica a habilidade de diferenciar um odor de outro, e o *threshold* (detecção/alcance) mensura a menor concentração de estímulo necessária para captação e ativação da olfação no indivíduo. <sup>54</sup> Testes olfativos, descritos na Tabela 1, podem ser ferramentas complementares para diagnóstico e manutenção de doenças neurodegenerativas, ainda que raramente aplicados na rotina clínica. <sup>54, 57</sup> Há algumas limitações, como a diferença cultural entre pacientes, o que levou a uma intensa procura pelo método ideal, uma vez que a familiaridade ao odor é um fator tão importante quanto diferente entre as populações do mundo. <sup>54</sup>

Teste Olfativo	Função olfatória testada
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Test	Identificação, alcance
University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	Identificação
Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)	Identificação
Pocket Smell Test (PST)	Identificação
Smell Threshold Test	Alcance
12-item Odour Memory Test	Memória olfativa, discriminação
Odorant confusion matrix	Identificação
T&T Olfactometer	Alcance
Olfactory Perception Threshold Test (OPTT)	Alcance
Biolfa olfactory test	Identificação
Sniff Magnitude Test	Agradabilidade
Sniffin' Sticks (SS)	Identificação, Discriminação, alcance
Smell Diskettes Test	Identificação

Scandinavian Odour Identification Test	Identificação
San Diego Odour Identification Test	Identificação

**Tabela 1** - Testes olfativos atuais e as funções olfatórias que são por eles testadas.

54

Amplamente conhecido e usado nos Estados Unidos, o Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia (UPSIT, em inglês) (Fig. 5 [A]), é um teste olfativo de múltipla-escolha contendo um estímulo que pode ser raspado e sentido (*scratch and sniff*). Para cada odor, há quatro alternativas e o indivíduo deverá escolher uma das opções, mesmo que não sinta cheiro algum <sup>56</sup>.

O teste do comprometimento olfativo usando UPSIT associado a medidas de memória verbal, escala de atividades funcionais, análises de ressonância magnética do hipocampo e ressonância magnética do córtex entorrinal fazem parte da combinação dos primeiros marcadores em um estudo que prevê a conversão de Dano Cognitivo Branco (DCB) para DA com 85,2% de sensibilidade <sup>30</sup>. Outro exemplo conhecido é o teste Sniffin' Sticks (SS) (Fig. 5 [B]), criado em 1997 por Hummel, que utiliza canetas aromáticas para investigar a performance olfativa que permite analisar a capacidade de identificação, discriminação e detecção (*threshold*). <sup>54, 57</sup>



**Figura 5** - [A] O UPSIT contém quatro com 10 espaços com odores embebidos para raspar e cheirar '*scratch and sniff*'. O objetivo é identificar cada odor baseado nas alternativas descritas nas páginas. Esse teste é empregado em milhões de pessoas no mundo, pode ser traduzido em até 30 idiomas e variar de acordo com os odores a serem identificados Sensonics, International. Copyright © 2004, Sensonics

International, Haddon Heights, NJ. <sup>60</sup> [B] O kit do teste Sniffin' Sticks (Burghardt®, Wedel, Germany). <sup>56</sup>

Para a avaliação de doenças neurológicas associadas a disfunção olfativa, como a DA, patologias nasais devem ser excluídas, com inspeção no rosto, orelhas, nariz, garganta e pescoço é recomendada. Além disso, deve-se considerar, também, a possível influência da atenção, memória e função da linguagem nos resultados dos testes <sup>54</sup>. O diagnóstico diferencial entre neuropatologias através de testes olfativos pode ser mais assertivo, como entre a diferenciação entre depressão e Alzheimer, e paralisia supranuclear progressiva e Parkinson <sup>13, 43</sup>. Testes de identificação de odores podem ajudar a distinguir adultos cognitivamente intactos de pacientes com DCB e DA. Quando combinados com um teste cognitivo, o teste de identificação de odores pode refinar o diagnóstico entre o nível das disfunções condições cognitivas e controles <sup>44, 54</sup>.

A disfunção olfativa afeta negativamente a qualidade de vida do paciente, diminuindo o prazer em se alimentar, reduzindo os desafios com a manutenção pessoal higiene, aumentando sintomas depressivos, impactando no físico e bem-estar mental e suas relações sociais <sup>43, 46</sup>. Uma diminuição no sentido do olfato pode ser prejudicial quanto à capacidade do paciente em discriminar odores perigosos, aumentando o risco de acidentes com fogo, toxinas ambientais, vazamento de gás e comida estragada <sup>47, 4, 54</sup>. Nesses pacientes, a cognição e percepção sensorial associadas com visão espacial, linguagem e memória espontânea estão interconectadas com a discriminação olfativa, enquanto a identificação de um odor está mais relacionada com um processamento demorado da recaptação de memórias <sup>47</sup>.

Estímulos sensoriais carregados de emoção podem ajudar a implementar melhores estratégias de intervenção para melhorar o bem-estar dos pacientes e de suas famílias; daí a importância de se estudar potencializadores de autoconsciência na DA, utilizando a estimulação emocional sensorial com pistas de odor, música ou paladar como uma abordagem sócio-clínica <sup>26</sup>.

#### **4.6. Papel Social do Olfato na Recuperação da Memória**

O olfato, sentido que contribui significativa e positivamente para qualidade de vida humana <sup>9, 55</sup>, é intrinsecamente ligado às memórias. É um sentido que decai naturalmente com o envelhecimento, assim como a visão e a audição. A capacidade olfativa diminui em doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, mesmo em estágios iniciais e leves. <sup>21, 29, 39, 46, 54</sup> O "fenômeno de Proust", em outras palavras, a memória olfativa, ficou conhecido pela anedota literária do mesmo, onde Marcel

Proust fez uma viagem ao tempo mental quando pegou um pedaço de um madeleine que tinha sido mergulhado em um chá Linden, e, de repente, foi transportado para um momento muito distante de sua infância<sup>25</sup>. Desde a publicação do livro que carrega seu nome em 1913, Proust continua fascinando cientistas e psicólogos cognitivos do mundo todo com suas análises sobre o olfato, paladar e sua relação com a nossas memórias<sup>51</sup>. Proust inspirou estudos com suas escritas sobre diferentes tipos de memória, revelando os odores como gatilhos sensoriais para evocação de memórias episódicas autobiográficas (de longa duração, declarativas). Ele é um dos primeiros autores que previu a relação entre memória e olfato.<sup>51</sup>

A memória olfativa tem dois tipos de processamento perceptivo-cognitivo: memória explícita olfativa, que permite a identificação do odor, e a memória implícita olfativa que permite memórias involuntárias evocadas por odores, espontâneas, com alto conteúdo emocional e sem esforço cognitivo<sup>26</sup>. Baseado no repertório olfativo da memória, o indivíduo interpreta aquele odor pode ser perigoso/negativo, prazeroso/positivo ou neutro, sem estar emocionalmente envolvido.<sup>32, 47, 53</sup> A introspecção sobre o próprio passado facilitada por estímulos sensoriais como os olfativos teria uma função adaptativa no presente, reforçando a identidade e a autoestima<sup>26</sup>.

Desse modo, trabalhos que se relacionam com a incitação da identidade do indivíduo através da música, paladar, cheiro, com a persistência de um estímulo emocional de um tipo automático do hipocampo (e, portanto, da memória), por meio da amígdala, trazem esperança no processo devastador desta doença, amenizando sua perda de identidade<sup>26</sup>.

Analisar eventos de memórias autobiográficas é um processo complexo e trabalhoso que utiliza uma variedade de processos cognitivos. Quando avalia-se a quantidade de informações autobiográficas lembrada após a apresentação de um odor ou uma pista visual (foto), as memórias evocadas por um cheiro parecem mais ricas em detalhes do que as memórias despertadas pelas fotos.<sup>23, 25, 51</sup> A integração de odores no tratamento do Alzheimer poderia ser uma estratégia apoiadora do processo clínico<sup>23</sup>.

Cheiros que estimulam a ativação de memórias autobiográficas positivas são capazes de aumentar emoções também positivas, diminuir oscilações negativas de humor, despertar desejos e reduzir os índices fisiológicos de estresse e indicadores sistêmicos de inflamação<sup>25, 32</sup>.

Com a aprendizagem associativa olfativa e a relação neuroanatômica privilegiada que existe entre o olfato e os substratos neurais das emoções, os odores podem ser utilizados para induzir respostas emocionais e fisiológicas para melhorar a saúde e o bem-estar dos seres humanos, uma vez que os odores evocam mais memórias emocionais do que outros tipos de estímulos, e porque as memórias evocadas por odores tendem a ser positivas, os odores podem ser especialmente úteis para melhorar os estados de humor <sup>25</sup>.

Pesquisas recentes sugerem que as memórias olfativas podem ser gatilhos nostálgicos <sup>25, 37, 49</sup>. A nostalgia, sentimento sobre o passado pessoal de alguém, mostrou ter benéficas consequências psicológicas. O envolvimento em reminiscências nostálgicas aumenta o efeito emocional positivo, aumenta a autoestima, fortalece a conexão entre o passado e o presente, produz sentimentos de conexão social, eleva o otimismo e confere significado à vida <sup>25, 50, 61</sup>. Quando as sensações são associados a brinquedos específicos, sons da natureza, música, alimentos, bebidas, até mesmo tratamentos medicinais, como Vaporub®, elas agir como lembretes nostálgicos de tempos passados, lugares, pessoas e eventos <sup>37</sup>.

Odores nostálgicos estimularam três vezes mais emoções positivas do que emoções negativas, e duas vezes mais emoções agradáveis foram experimentadas durante a nostalgia evocada por odores do que o que havia sido encontrado anteriormente em um estudo examinando nostalgia evocada por música <sup>25</sup>. Memórias olfativas também se mostraram as mais relevantes para a vida de um indivíduo do que as verbal ou visualmente estimuladas <sup>25</sup>.

De fato, 70% das respostas de um estudo sobre odores e nostalgias que perguntava "qual seu cheiro favorito?" demonstrou relações sobre a memória autobiográfica dos indivíduos, nesse caso, em um estudo não-específico pra Alzheimer <sup>37</sup>. Os cheiros eram identificados de acordo com a conexão que o indivíduo tinha com eles, seja sobre uma pessoa conhecida ou um lugar que recordava. Por exemplo, uma participante, Cindy, de 36 anos, contou que seu cheiro favorito era o aroma de rosas lembrava sua avó, nos momentos que ela a visitava em casa durante sua infância.

<sup>37</sup>

#### **4.7. Tratamentos Apoiadores relacionados ao Olfato**

Compreender a heterogeneidade da DA e entender suas variáveis biológicas promove um diagnóstico mais assertivo, capaz de avaliar a progressão da doença e adaptar os tratamentos de acordo com cada paciente <sup>13</sup>. Os tratamentos farmacêuticos mais comuns para o Alzheimer são uso de inibidores da acetilcolinesterase <sup>2, 13</sup> e antagonistas dos receptores de glutamato <sup>2, 57</sup>, porém,

seus efeitos se mostram limitados, condição que dá espaço para novas ideias para tratamentos auxiliares visando a melhoria da qualidade de vida do paciente diagnosticado <sup>21</sup> .

Há uma crescente procura por intervenções sem uso de medicamentos, que não possuam efeitos colaterais e que diminuam a progressão da doença, como um adicional o tratamento farmacológico <sup>9,60</sup> . A reabilitação cognitiva por ativação neuronal é uma estratégia que visa ativar as funções cognitivas que ainda não foram comprometidas e, assim, motivar o paciente através de atividades agradáveis e sociabilizadoras <sup>22,49</sup> .

Entre tais tratamentos auxiliares, temos a terapia de realidade orientada e a terapia de reminiscência que, apesar de conhecidas, tem resultados ainda pouco esclarecidos e são métodos dependentes da cooperação do paciente para que sejam realizadas <sup>21,49</sup> .

A terapia de orientação da realidade apresenta dados de realidade ao paciente de forma organizada e contínua, com estímulos ambientais para incentivar a orientação temporal do paciente, interações sociais, comunicação com linguagem clara ou não verbal e treinamento de habilidades cognitivas, com atividades adequadas às suas dificuldades <sup>22</sup> . Pacientes submetidos a essa terapia demonstraram melhora significativa na orientação verbal, na atenção, interesse no ambiente, melhoria no desempenho em escalas de interação social e funcionamento intelectual. <sup>22</sup>

Uma variação da terapia de orientação da realidade, a terapia de reminiscência, estimula o resgate de informações por meio de figuras, fotos, músicas, jogos e outros estímulos relacionados à juventude dos pacientes. <sup>22</sup> Essa técnica tem sido muito utilizada para recuperar memórias através das emoções vividas pelo paciente, gerando maior sociabilização e entretenimento <sup>22,50,58</sup> .

O sistema de Classificação das Intervenções de Enfermagem (NIC) descreve a terapia de reminiscência como uma mediação baseada na recobrança de eventos vividos com objetivo de aumentar a adaptação do paciente ao presente e aumentar sua a qualidade de vida <sup>59</sup> .

Em um estudo feito com o uso de fotos pessoais, relatos sobre a vida dos pacientes, suas alegrias e frustrações, mostraram efeitos muito positivos e como as emoções podem ser potenciais ferramentas para tratamentos alternativos em pacientes com decréscimo cognitivo <sup>22</sup> .

Uma outra forma de intervenção é a realização de abordagens terapêuticas com as famílias e cuidadores, responsáveis pela qualidade de vida dos pacientes.<sup>1, 22, 29, 60</sup> Os grupos, geralmente, têm dois objetivos principais: ajudar a família a lidar melhor com sua sobrecarga emocional e ocupacional pelo cuidado intensivo e dar recursos para a família ajudar seus dependentes com suas dificuldades<sup>22</sup>. A importância de métodos não-farmacológicos unem a necessidade de terapias inovadoras que estimulem o paciente individualmente e coletivamente, com seus cuidadores, e a humanização do tratamento para a DA<sup>1, 22</sup>.

Pesquisas demonstraram que tratamento não-farmacológicos, como programas psico-cognitivos, aromaterapia, terapia comportamental e terapia de Snoezelen (estimulação passiva dos sentidos - auditiva, visual, olfativa e tátil - em concordância com o paciente), no geral revelaram apenas resultados moderados<sup>26, 28</sup>.

#### **4.8. A Importância do Treinamento Olfativo**

O reconhecimento espontâneo, nomeação e identificação de odores dentro de testes olfativos parece aumentar gradualmente desde a infância até a idade adulta, o que indica que as crianças simplesmente carecem de conhecimentos específicos sobre os cheiros, e irão acumular as memórias ao longo da vida<sup>38</sup>. O volume do bulbo olfatório de crianças aumenta paralelamente à função olfativa com o avanço dos anos. Essas diferenças ao longo da vida podem, no entanto, não depender apenas nas mudanças na sensibilidade olfativa, mas também nas habilidades cognitivas<sup>38</sup>.

Estudos apontam que o treinamento olfativo é capaz de aumentar o volume do bulbo olfatório<sup>38, 40, 52</sup>, através de análises por ressonância magnética em pacientes saudáveis e na capacidade olfativa em pacientes com distúrbios olfativos<sup>38, 40</sup>. Resultados de um estudo com adultos mostram que o bulbo olfatório cresceu, aproximadamente, 13.1% em uma narina não-treinada e 11.3% na que recebeu o treinamento olfativo (treinamento olfativo lateralizado)<sup>40</sup>.

Além da relação com a função olfativa, a avaliação do volume do bulbo olfatório pode ser atraente como um medidor de desenvolvimento cerebral, além de estimar os danos gerais ao cérebro.<sup>39</sup> A exposição a odores induz melhora da função olfativa, e a exposição repetida em indivíduos saudáveis demonstrou aumentar significativamente a sensibilidade olfativa, otimizar a recuperação de pacientes com perda olfatória pós-viral e prevenir a deterioração olfativa em pessoas mais velhas.<sup>40</sup> Isso se mostra importante considerando que os bulbos olfatórios estão envolvidos com os primeiros estágios do Alzheimer e estão relacionados com as suas alterações neuropatológicas.

Dois estudos <sup>39,40</sup> propuseram um treinamento olfativo de três meses para avaliar a função olfativa em um grupo de idosos, estimulados com odores de citronelal (limão), cineol (eucalipto), álcool fenilético (rosa) e eugenol (cravo) - quatro aromas representativos das quatro categorias de Henning no seu trabalho sobre o "prisma dos cheiros" (*Geruchsprisma*) <sup>40</sup>. Um dos estudos <sup>39</sup> era inespecífico para doenças neurodegenerativas, e demonstrou que o grupo treinado não apresentou aumento na função olfativa, porém, apresentou uma pontuação maior nos testes olfativos do que o grupo controle. O outro, feito com pacientes com Parkinson, demonstrou aumento de 20% na função olfativa dos pacientes em relação ao grupo controle, o que sugere que o olfato é modulável e responsivo a treinamentos <sup>40</sup>.

A capacidade regenerativa da mucosa olfatória diminui com o envelhecimento <sup>40</sup>, assim como as memórias olfativas <sup>52</sup>, o número de neurônios receptores olfatórios maduros diminuem, e a renovação celular no epitélio olfatório é mais lenta. Levando tudo isso em consideração, o sistema olfativo de idosos não parece ser tão plástico quanto as pessoas mais jovens, portanto, um intervalo de treinamento a longo prazo poderia ser considerado <sup>40</sup>.

Pacientes com Parkinson, outra doença neurodegenerativa onde mais de 95% é diagnosticado com disfunção olfativa, treinados olfativamente demonstraram um aumento significativo em sua capacidade olfativa <sup>41,42</sup>, que foi observado para a pontuação do teste SS <sup>41</sup>. A função permaneceu inalterada em pacientes que não realizaram treinamento <sup>41,42</sup>.

É semelhante a gravidade da disfunção olfatória entre Alzheimer e Parkinson. No entanto, os pacientes Parkinson apresentam comprometimento do limiar de detecção (*threshold*). Isso sugere que a patologia neuroanatômica que leva ao comprometimento olfatório entre Parkinson e Alzheimer são diferentes <sup>43</sup>.

A estimulação olfativa aparece como uma terapia promissora para melhorar distúrbios comportamentais e psicológicos <sup>21,27</sup>. Foi relatado que aromaterapia por inalação usando óleos essenciais, como linalol, santalol, cedrol e piperonal, misturados com lavanda natural demonstrou melhora nos distúrbios do sono no idosos com demência <sup>30,36</sup>.

Uma opção promissora para o tratamento de cognição, incluindo o Alzheimer, poderia ser a aromaterapia <sup>21,27,30</sup>, tratamento alternativo pouco invasivo e facilmente reproduzido, com uso de aromas para estimular bem-estar <sup>10,30</sup>. Contudo, o uso da aromaterapia para pacientes com deficiência cognitiva ainda é controverso, mesmo que amplamente difundida pelo mundo, principalmente com o

uso aromas de lavanda e limão e suas propriedades terapêutica de diminuição do estresse <sup>30,36</sup> .

Um estudo no Japão demonstrou que, após estimulação com aroma de lavanda (*Lavandula angustifolia*), usada na aromaterapia para ativar um estado de relaxamento, apoiar casos de insônia, dores de cabeça, enxaquecas, ansiedade, nervosismo e melancolia, durante um ano, o grupo de idosos estimulado olfativamente e diariamente apresentou menos casos de quedas, fator de risco para sua saúde física, do que o grupo controle que recebeu um material inodoro. Dentro dos participantes, havia pacientes com Alzheimer e não foram relatados casos de não percepção do cheiro de lavanda. <sup>27</sup>

Deve ser considerada a possibilidade de que alguns idosos demonstrem emoções negativas caso não estejam acostumados com esse tipo de estimulação. A ativação emocional pode promover incremento da memória declarativa, mas também podem causar amnésia psicogênica permanente por experiências emocionais intensas consideradas traumáticas <sup>6</sup> .

Assim, a escolha pela essência de cedro em um estudo, também no Japão, descrita por um especialista como amadeirada, cítrica, fresca e adocicada, e um aroma familiar na sociedade japonesa, poderia despertar alguns sintomas de nostalgia, relaxamento e sensação de cura poderiam ser ativados quando o olfato fosse estimulado. Ninguém apresentou queixas ou desconforto quando expostos à essência, que foi evidenciada positivamente como um cheiro que os presentes no estudo já cheiraram uma vez no passado. <sup>21</sup> Por outro lado e em outro estudo, o uso de banho aromático, com uso de óleos essenciais, não demonstrou uma melhora na cognição, função olfativa ou qualidade de sono <sup>36</sup> .

Um grupo de 28 pacientes com demência, dentre estes 17 com DA, foi exposto aos odores dos óleos essenciais de limão em concentração de 0.04 mL e de alecrim a 0.08 mL pela parte da manhã, e na parte da tarde, a 0.08 mL de lavanda e 0.04 mL de laranja à noite, para melhorar a concentração, quietude e memória desses pacientes. <sup>10</sup> Os resultados comprovaram o uso benéfico de aromaterapia neste caso.

Alguns estudos promovem uma indução das condições fisiológicas de Alzheimer em modelos animais <sup>19,31</sup> . A inalação múltipla e crônica do óleo essencial de junípero em ratos tratados com administração de  $\beta$ -amiloides, ou seja, induzindo uma perda cognitiva em modelos animais, mostrou ser capaz de restabelecer os processos de memorização e ser um potencial candidato para estudos pré-clínicos e para tratamento cognitivo em pacientes com DA <sup>19</sup>. Contudo, em outro estudo, modelos

de ratos submetidos a estimulação olfativa com *Acorus Gramineus* demonstraram que um declínio olfativo, relacionado à idade em humanos, pode estar associada a mudanças na expressão de fatores neurotróficos derivado do cérebro e, portanto, com um mecanismo considerado independente da etiologia do DA <sup>31</sup> .

A estimulação sensorial enriquecedora para ambientes, com o uso de efeitos luminosos, superfícies tácteis, música meditativa e aroma de óleos essenciais (terapia de Snoezelen) <sup>28,30</sup> se mostrou insuficiente para melhorar o nível cognitivo, afetivo ou aspectos comportamentais entre indivíduos com DA, enquanto o uso de elementos sensoriais do ambiente pessoal de cada um afetou muito o indivíduo e seu bem-estar. Pacientes com Alzheimer usando o quarto de Snoezelen demonstraram menos efeitos positivos do que os que foram expostos a um ambiente natural, demonstrando a grande importância da qualidade do estímulo sensorial <sup>26</sup> .

Um estudo feito pela Université de Lille, na França, serve como uma base científica sólida para o uso da estimulação olfativa em oficinas de reminiscência, com objetivo de preservar o sentimento aflorado por pacientes com DA o maior tempo possível. Em comparação com indivíduos idosos saudáveis, sem estimulação olfativa inicial (controle), quando pareados nos diferentes aspectos da memória autobiográfica (especificidade, tempo de reconhecimento e recuperação da memória), foi evidenciado que o grupo de pacientes com doença de Alzheimer teve resposta mais significativa em identificação dos aromas, com sentimento de reavivamento de lembranças. De modo semelhante, as memórias autobiográficas são também recuperadas mais rapidamente quando são ativadas por um cheiro em comparação com o grupo controle <sup>23</sup> .

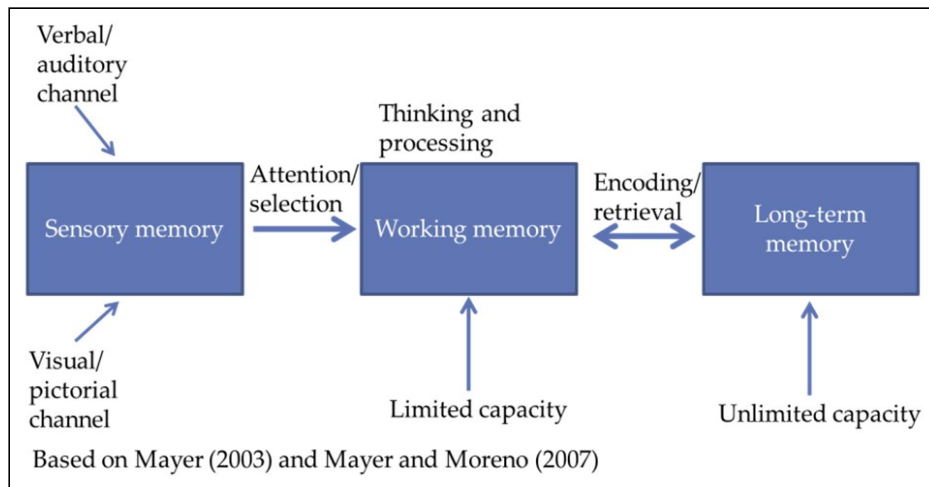
A reminiscência nostálgica tem potencial clínico significativo <sup>23,37</sup> . Ao redor do mundo, um crescente número de retro ambientes como ferramenta entre cuidadores de pacientes com demência aumentou significativamente <sup>59</sup> .

Os efeitos positivos de ambientes construídos para estimular a memória e o bem-estar de adultos com demência é consistente <sup>59,60</sup> , principalmente quanto à evocação de memórias adquiridas nas primeiras fases da vida, que são mais propensas a incentivar o bem-estar, a cognição e comunicação entre pacientes com demências, mesmo que transitoriamente <sup>59,60</sup> .

#### **4.9. Vídeos como Ferramenta de Aprendizagem**

Atualmente, os vídeos aparecem como um importante instrumento para aprendizagem e memorização (Fig.6). <sup>56,67</sup> Diversos estudos de meta-análise

comprovaram a influência positiva da tecnologia no processo educacional, incluindo o papel das redes sociais <sup>67</sup>, e os vídeos, em especial, aparecem como uma efetiva e produtiva ferramenta na experiência do aluno por estimular processos cognitivos, engajamento e a aprendizagem ativa. <sup>56</sup>



**Figura 6** - Esquema descritivo do processo de memorização de vídeos educacionais. <sup>56</sup>

A aprendizagem online, o *e-learning* aparece como uma alternativa para a educação tradicional nas salas de aula e treinamentos de times corporativos de maneira mais eficiente. Materiais educacionais trazem uma solução para criação e entrega de conteúdos educacionais de maneira mais abrangente, rápida e efetiva, além de estimular o aprendizado colaborativo e discussões sobre os assuntos abordados. <sup>65</sup> Vídeos também podem ser úteis para disseminar informações para pacientes, cuidadores e para prevenção de doenças. <sup>66</sup>

Um estudo realizado em casas de repouso de Bucaramanga, Colômbia, com pacientes com Alzheimer, feito com metodologias dinâmicas, interativas e participativas, vídeos do Youtube e fragmentos do filme "Para Sempre Alice", demonstrou que é possível aprimorar a formação e conhecimento de cuidadores dos pacientes, fortalecendo seus processos de capacitação e atualização da equipe profissional de casas de repouso, e tornar o cuidado mais humanizado a longo prazo. <sup>68</sup>

Ainda que o Facebook seja a rede social mais acessada como ferramenta educacional, o Youtube, terceiro site mais acessado mundialmente, é um exemplo de rede importante na estimulação da sociabilidade em torno dos vídeos lá enviados, e foi comprovado que muitos estudantes procuram a plataforma quando estão em busca de alguma informação. <sup>67</sup>

A presente Tese tem como apoio um vídeo educativo sobre a relação da Doença de Alzheimer e o Olfato, para ser enviado no Canal "Ciência com Animação" no Youtube, com objetivo de unir a comunidade geral e científica e estimular a discussão para evoluir ainda mais o conhecimento sobre o tema. Através do canal, será possível o compartilhamento espontâneo pelos usuários do Youtube em redes como o Facebook. Para a produção, foi utilizada a plataforma online VideoScribe, com a definição, descrição e roteiro abaixo:

## **1. Definição:**

- Tempo estimado de vídeo: 10 minutos.
- Público-alvo: estudantes de ensino médio, cursinho, faculdades, cuidadores, enfermeiros, comunidade científica. Nível educacional mínimo: ensino médio.
- Objetivo: ser um resumo do TCC, encerrando o vídeo com uma estimulação para novas pesquisas. Contendo:
  - Valorização do olfato sobre os outros sentidos.
  - Estimular a implementação de testes olfativos na rotina clínica para diagnóstico e sociabilidade pós-diagnóstico.
  - Oferecer conteúdo seguro para cuidadores e, possivelmente, até pacientes.
  - Despertar a curiosidade de estudantes quanto ao tema.
  - Conexão entre pesquisa e rotina do dia a dia. Linguagem facilitada, explicação direta, mas com narrativa mais lúdica, aproveitando as memórias olfativas e a maior flexibilidade à poética do que a Tese escrita.

## **2. Descrição do vídeo no Youtube:**

Título: Alzheimer na ponta do Nariz: Qual a relação entre a patologia e o olfato?

Com a íntima relação entre olfato e memória, seria o treinamento olfativo uma ferramenta possível e aplicável para tratamentos auxiliares do Alzheimer?

Vídeo educativo que ensinar sobre o Alzheimer por uma perspectiva diferente: pelo nariz! Você sabia que o olfato e o Alzheimer tem muita coisa em comum? Além de ser um método de diagnóstico, nesse vídeo, explicaremos a relação entre a neuropatologia, memórias e emoções para procurar, através do olfato, trazer inspirações para a socialização de pacientes com Alzheimer.

Curta o vídeo e siga o canal para receber doses de conhecimento!

Autora: Luma Babolim Antonio, graduanda de Farmácia e Bioquímica pela Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Helder Takashi Imoto Nakaya

Co-orientador: Dr. Thomaz Lüscher Dias

Projeto "Divulgando Ciência com Animação".

Apoio: Pró-Reitoria de Cultura e Extensão Universitária da USP (<http://prceu.usp.br/pt/>) e CRID (<http://crid.fmrp.usp.br/>)

Link do vídeo: <https://youtu.be/XHsRxwbNoT0/>

Tags utilizadas no Youtube: Alzheimer, olfato, memória, cérebro, doença, tratamento, testes olfativos, upsit, sniffin sticks, neurodegenerativas, nariz, odores, tcc, ciência com animação, videoscribe

### 3. Roteiro:

#### Introdução do vídeo:

Se um começa no cérebro e outro no nariz, o que Alzheimer e Olfato tem em comum? Eu explico: a memória!

Oi, meu nome é Luma, sou futura farmacêutica-bioquímica pela Universidade de São Paulo e esse vídeo faz parte da minha Tese de Conclusão de Curso.

#### Apresentação Alzheimer:

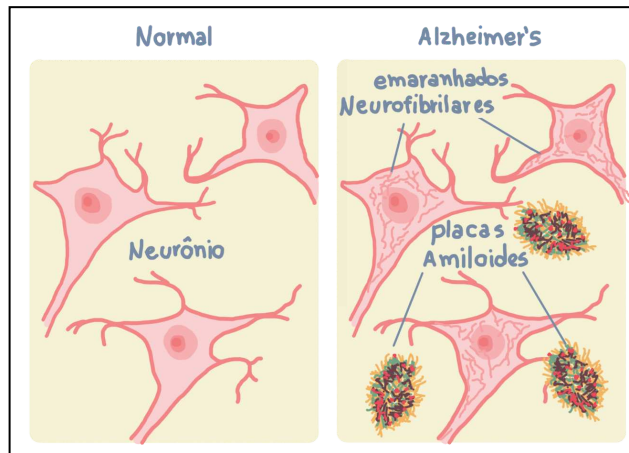
O Alzheimer é o tipo de demência mais comum e mais frequentemente associada com o envelhecimento humano. A Organização Mundial da Saúde (OMS) descreve a **demência** como um conjunto de sintomas de uma neuropatologia, de natureza, geralmente, progressiva, causando prejuízo cognitivo: na memória, pensamento, orientação, compreensão, aprendizado, linguagem e julgamento do paciente.

É neurodegenerativa, ou seja, acontece dentro do nosso cérebro (neuro) e causa morte celular dos neurônios (degenerativa), de forma crescente e irreversível.

De acordo com a OMS, o Alzheimer representa entre 60 e 80% de todos os casos de demência.

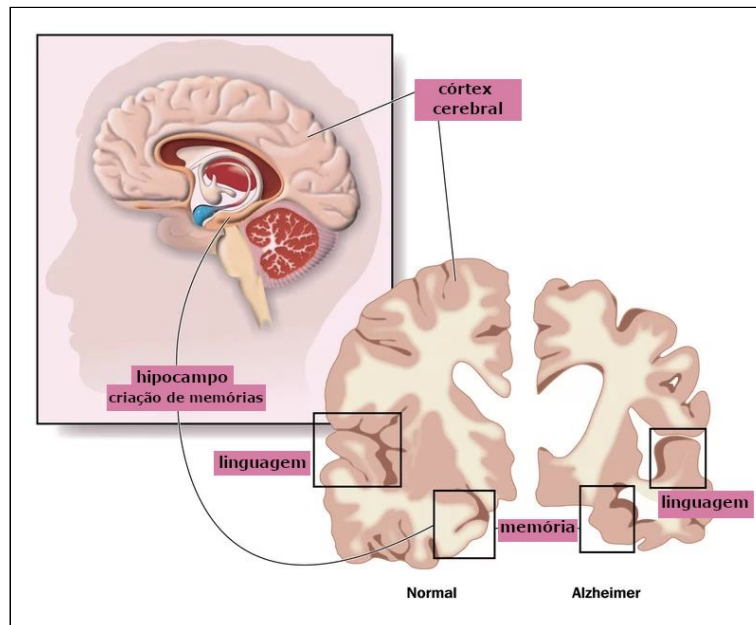
#### Neuroanatomia do Alzheimer:

A cognição diminui pela presença de obstáculos dentro e fora dos neurônios, as placas da proteína  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e massas neurofibrilares intracelulares, formadas principalmente pela proteína tau hiperfosforilada (hTau) (Fig. 7).



**Figura 7** - Exemplificação da parte do vídeo sobre neuroanatomia do Alzheimer, sobre análises histopatológicas. Imagem extraída de: <https://medpri.me/upload/texto/texto-aula-1110.html>

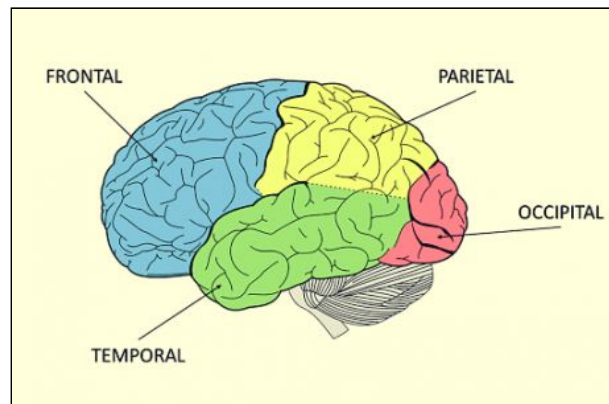
Com a morte neuronal, ocorre a atrofia de regiões do cérebro mais impactadas pela doença (Fig. 8).



**Figura 8** - Exemplificação da parte do vídeo sobre neuroanatomia do Alzheimer, sobre atrofia de regiões do cérebro. Imagem extraída e traduzida de: <https://stemcelltreatmentclinic.com/2013/11/08/stem-cell-therapy-alzheimers-disease>

É por isso que pacientes diagnosticados têm dificuldade de compreender seu mundo interior e exterior, de vivenciar e reviver eventos pessoais, de interpretar pensamentos, sentimentos e crenças sobre si mesmos.

Por preferencialmente afetar regiões do lobo temporal (Fig. 9), o Alzheimer afeta os processos emocionais.

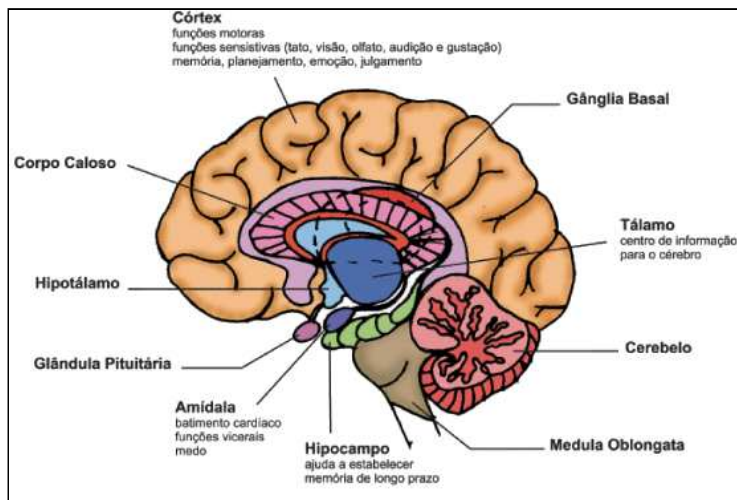


**Figura 9** - Exemplificação da parte do vídeo sobre neuroanatomia do Alzheimer, apresentando os lobos do cérebro. Imagem extraída de: <https://amenteemaravilhosa.com.br/lobo-temporal-afetividade-memoria/>

Ainda que a dificuldade na evocação de memórias seja um dos principais sinais clínicos, estudos científicos observaram que a **emoção** não é extinta nos pacientes, que ainda são capazes de se lembrar com mais facilidade de palavras e memórias autobiográficas com valor emocional, do que as que não possuem vínculo afetivo.

#### Processos de Memorização:

A memória é uma habilidade de algumas regiões do nosso sistema nervoso (Fig. 10), que funcionam de forma independente, porém cooperativa. Nosso cérebro guarda informações dadas pelos nossos cinco sentidos: audição, paladar, olfato, visão e tato.



**Figura 10** - Exemplificação da parte do vídeo sobre processos de memorização e regiões do cérebro envolvidas. Imagem extraída de: <https://www.scielo.br/img/revistas/qn/v29n6/33f5.gif>

As memórias podem ser divididas de acordo com sua durabilidade, ou seja, por quanto tempo elas ficam guardadas no cérebro. As memórias de curta-duração são limitadas e mais facilmente esquecidas. Como um pequeno post-it, que anotamos algo que precisamos fazer logo e, em seguida, descartamos quando terminamos uma tarefa ou um aprendizado.

Por outro lado, a memória de longa duração armazena grandes quantidades de informações por um período indefinido de tempo, como um diário de anotações precioso.

Este diário é composto de dois capítulos: a memória explícita, que registra fatos e eventos do passado e pode ser evocada de forma consciente, e a memória implícita, capaz de gerir ações de forma espontânea sem intencionalmente evocar uma memória específica, como habilidades motoras, cognitivas e hábitos.

Ambas as memórias de longo-prazo tem relação com a memória autobiográfica, pelo registro de momentos do passado (memória explícita), principalmente os que causaram uma resposta emocional no indivíduo (memória implícita).

#### A Memória Olfativa e a Doença de Alzheimer:

Memórias autobiográficas involuntárias são aquelas que são únicas a um indivíduo e que aparecem em nossa mente de forma espontânea, a partir de uma reação ao ambiente. Como aparece nesta cena com o crítico gastronômico Anton Ego no filme *Ratatouille* (2007, estúdio Pixar) (Fig.11).



**Figura 11** - Exemplificação da parte do vídeo sobre processos de memorização, do filme Ratatouille (2007, estúdio Pixar).

O acesso indireto, espontâneo, às memórias autobiográficas é possível se elas estiverem associadas a poderosas pistas senso-perceptuais.

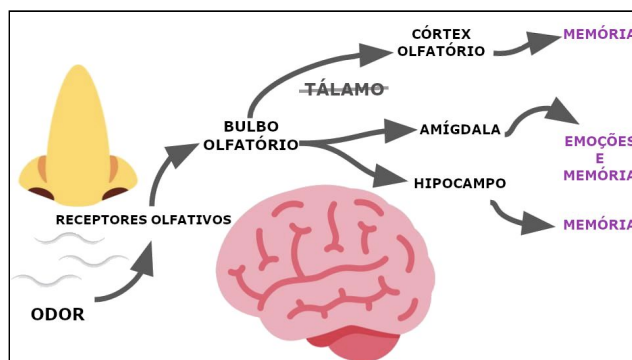
Os odores podem servir de potenciais gatilhos para a recuperação desse tipo de memória (Fig.12). Além disso, o acesso indireto ou automático à informação é mais preservado e com maior número de detalhes em pacientes com Alzheimer do que o acesso direto ou voluntário, graças à sua relação com a intensidade emocional ao evento.



**Figura 12** - Exemplificação da parte do vídeo sobre processos de memorização e relação entre olfato, memória e emoções. Imagem extraída, traduzida e readaptada no vídeo de: <https://blogs.ncl.ac.uk/stem/2018/04/17/smell-and-memories/>

Ao contrário de outros sistemas sensoriais, o principal caminho que a informação segue no cérebro após estímulo olfativo acontece no complexo amígdala-hipocampo do sistema límbico (Fig.13).

A amígdala é diretamente envolvida na formação de memórias emocionais e permite a construção de uma representação estável da memória. Por outro lado, o hipocampo é associado com a aprendizagem associativa.



**Figura 13** - Exemplificação da parte do vídeo sobre processos de memorização e relação entre olfato, memória, emoções e demais sistemas sensoriais. Imagem extraída, traduzida e readaptada no vídeo de:

<https://blogs.unimelb.edu.au/sciencecommunication/2020/09/04/why-does-smell-evokesuch-vivid-memories-emotions/>, de Alison Waskowicz)

Nenhum de nossos outros sentidos tem este nível de conexão direcionada com as áreas do cérebro que processam emoção, aprendizagem associativa e memória.

#### Detecção da Disfunção Olfativa Testes Olfativos:

É necessário lembrar que 85 a 90% dos casos de pacientes com Alzheimer têm disfunção olfativa, que aparece desde os primeiros estágios da doença.

Uma diminuição no sentido do olfato pode ser prejudicial quanto à capacidade do paciente em discriminar odores perigosos, aumentando o risco de acidentes com fogo, toxinas ambientais, vazamento de gás e comida estragada.

Testes sensoriais olfativos podem ser usados para auxiliar o diagnóstico da doença. Eles buscam analisar a capacidade de identificação, alcance/detecção e discriminação por meio dos odores, uma vez que os primeiros sinais de declínio cognitivo foram detectados através da disfunção olfativa, pela proximidade anatômica entre a região que controla o sentido do olfato e a que controla a cognição no cérebro.

Entre os testes mais conhecidos e amplamente usados, estão o Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia (UPSIT, em inglês), e o teste Sniffin' Sticks.

O UPSIT é um teste olfativo de múltipla-escolha contendo um estímulo que pode ser raspado e sentido. Para cada odor, há quatro alternativas e o indivíduo deverá escolher uma das opções, mesmo que não sinta cheiro algum.

Já o Sniffin' Sticks utiliza canetas aromáticas para investigar a capacidade de identificação, discriminação e detecção de um odor.

### Papel Social do Olfato

Com a aprendizagem associativa olfativa e a relação neuroanatômica privilegiada que existe entre o olfato e os substratos neurais das emoções, este sentido pode ajudar a implementar estratégias de intervenção para melhorar o bem-estar dos pacientes e de suas famílias. Cheiros que estimulam a ativação de memórias autobiográficas positivas são capazes de aumentar emoções também positivas, diminuir oscilações negativas de humor, despertar desejos e reduzir os índices fisiológicos de estresse e indicadores sistêmicos de inflamação.

Pesquisas recentes sugerem que as memórias olfativas podem ser gatilhos nostálgicos, aumentando a autoestima e fortalecendo a conexão entre o passado e o presente, além de produzir sentimentos de conexão social, elevar o otimismo e conferir significado à vida.

Aqui está a importância de se estudar potencializadores de autoconsciência na doença, utilizando a estimulação emocional sensorial com pistas de odor, música ou paladar como uma abordagem sócio-clínica.

### Tratamentos Apoiadores relacionados ao Olfato

Abordagens terapêuticas com as famílias e cuidadores, responsáveis pela qualidade de vida dos pacientes ajudam os responsáveis a lidar melhor com sua sobrecarga emocional e ocupacional pelo cuidado intensivo que estão submetidos.

Entre os tratamentos auxiliares, temos a terapia de realidade orientada e a terapia de reminiscência que, apesar de conhecidas, seus resultados ainda não são claros e são métodos dependentes da cooperação do paciente para que sejam realizadas.

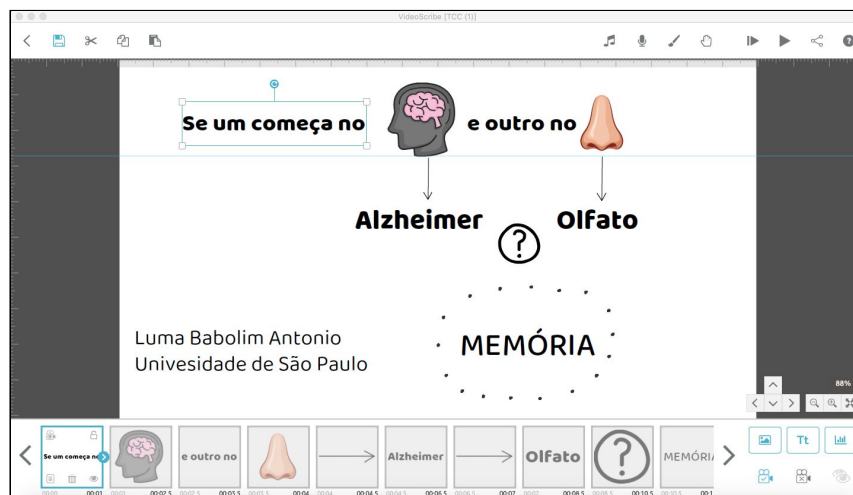
A terapia de orientação de realidade apresenta dados ao paciente de forma organizada e contínua, com estímulos ambientais sensoriais e atividades, adequadas às suas dificuldades, para incentivar a orientação temporal do paciente e interações sociais.

Pacientes submetidos a essa terapia demonstraram melhora significativa na orientação verbal, na atenção e interesse no ambiente.

Uma variação da terapia de orientação da realidade, a terapia de reminiscência, estimula o resgate de informações por meio de figuras, fotos, músicas, jogos e outros estímulos relacionados à juventude e outras épocas de vida dos pacientes. Essa técnica tem sido muito utilizada para evocar espontaneamente memórias através das emoções vividas pelo paciente.

**Pergunta de fechamento: Com a íntima relação entre olfato e memória, seria o treinamento olfativo uma ferramenta possível e aplicável para tratamentos auxiliares do Alzheimer?**

O Videoscribe (Fig. 14) apresenta um banco de imagens próprio (Fig.15) e diversas ferramentas para personalização do vídeo (animação de mãos escrevendo e diferentes canetas) (Fig. 16), e demonstrou ser uma plataforma de fácil manuseio e interessantes resultados. Possui a função de backup automático para minimizar riscos de perda de trabalho com dificuldades de internet e do próprio computador. As imagens inseridas de outros sites foram creditadas última tela do vídeo.



**Figura 14 - Interface do VideoScribe.**

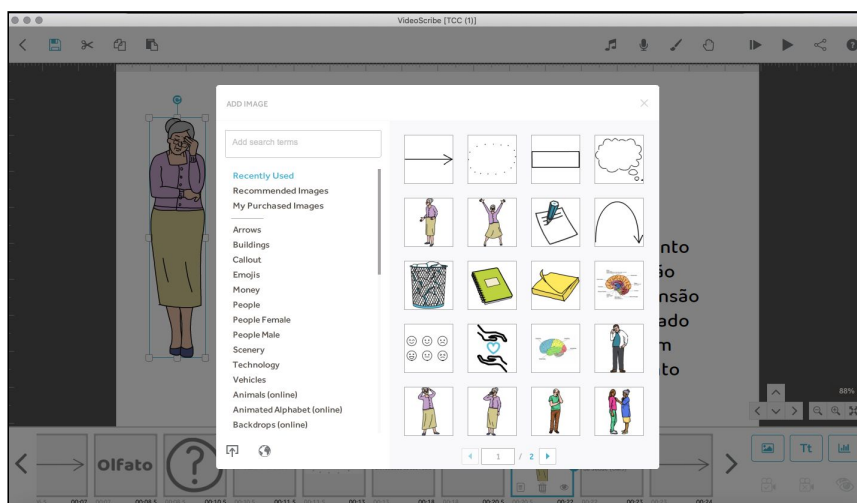


Figura 15 - Banco de imagens do VideoScribe.

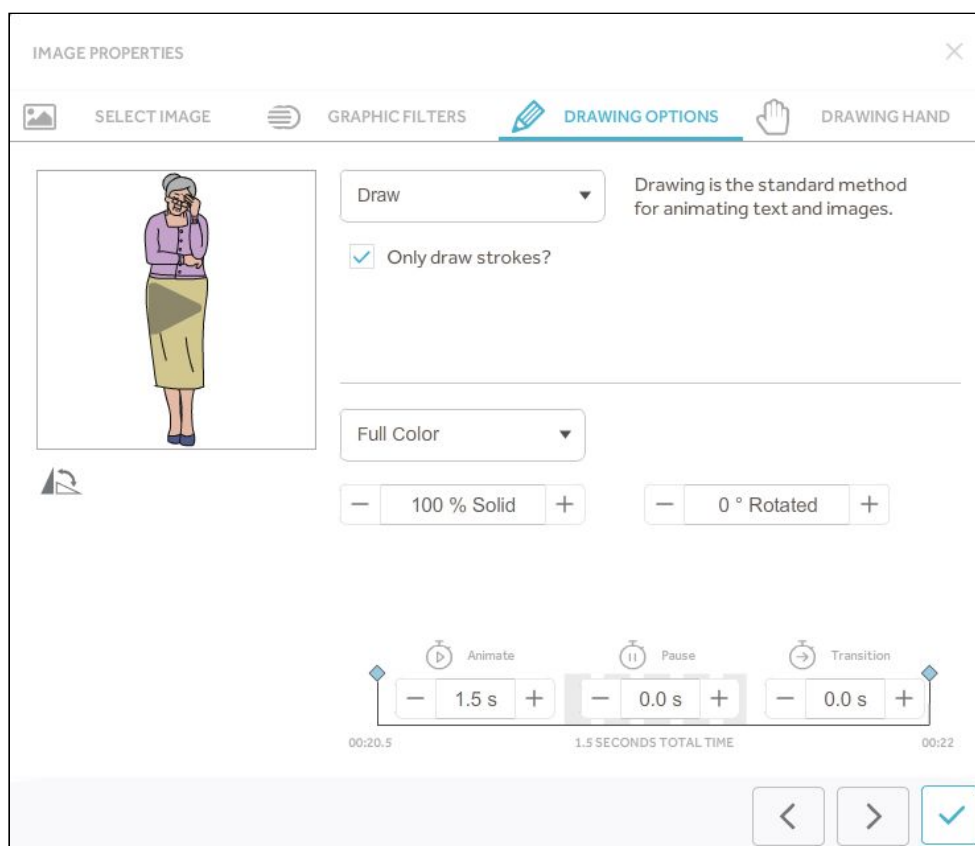


Figura 16 - Ferramentas personalizáveis do VideoScribe.

O vídeo, assim como a presente Tese, ficarão em domínio público para inspirar mentes curiosas.

## 5. CONCLUSÕES

Pode-se dizer que cada ser humano é único, uma vez que cada momento é percebido de modo diferente de acordo com quem o vive e do senso crítico que

possui até aquele dado momento. As poderosas pistas senso-perceptivas têm um efeito benéfico na recuperação involuntária de memórias autobiográficas na DA.

Atualmente, as terapias não farmacológicas na AD e em outras doenças neurodegenerativas têm objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores.

Na presente Tese, o olfato aparece não só como ferramenta de diagnóstico para doenças neurodegenerativas, mas como um instrumento para estimular a sociabilidade de pacientes e trazer novas inspirações para estudos sobre DA e o papel do olfato na recuperação de memórias.

Foi discutida e comprovada a relação entre o sentido e a recuperação de memórias em pacientes com Alzheimer, especialmente as de longa duração, autobiográficas, embora as aplicações ainda necessitem de novos estudos para melhor aplicação sem comprometer emocionalmente o paciente.

Durante o estudo, foi achado um interessante projeto chamado *Carpe Diem* (<https://alzheimercarpediem.com/>) mostra a utilização terapias não medicamentosas com estimuladores seriais em pacientes com DA. Ainda assim, é importante considerar alguns limites da aplicação levando-se em conta a saúde mental do paciente.

A exposição ao odor pode desencadear diferentes reações: pode demorar, caso o odor seja incomum ao paciente, a estimulação poderia evocar memórias menos agradáveis, ocorrer interferências físicas e sensoriais, a diferença entre culturas e meios sociais, o gênero, uma vez que mulheres são geralmente mais sensíveis olfativamente, mais reativas emocionalmente e mais suscetíveis ao condicionamento emocional à exposição olfativa do que homens (embora pareça não há diferenças em uma idade avançada) e alguns traços de personalidade, como labilidade emocional, neuroticismo, entre outros.

A elaboração do vídeo trouxe uma visão sobre o tema em linguagem facilitadora para que seja degustada por pessoas de diferentes níveis de conhecimento e possa ser vetor de inspiração para pacientes, cuidadores e novos estudos científicos. A plataforma do Youtube confirma seu papel como uma ferramenta educacional auxiliar tanto para aprender e ensinar.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Cruz, Marília da Nova; Hamdan, Amer Cavalheiro. O impacto da doença de Alzheimer no cuidador. *Psicol. estud.*, Maringá , v. 13, n. 2, p. 223-229, 2008.
2. Sereniki, A.; Vital, M. Ap. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre*, v. 30, n. 1, supl. 2008.
3. The University of Queensland. Types of memory. Queensland Brain Institute, 2019. Disponível em: <<https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/memory/types-memory>>. Acesso em: 09 jun. 2020.
4. The University of Queensland. Memory. Queensland Brain Institute, 2019. Disponível em: <<https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/memory>>. Acesso em: 09 jun. 2020.
5. Bynum. W. F. Porter, R. *Medicine and the Five Senses*. Cambridge University Press. p. 01. 1993.
6. Sarmiento, E. L. P., Garrido, L. M. M., Conde, C., Tomaz, C. Emoção e memória: inter-relações psicobiológicas. *Brasília méd* ; 44(1): 24-39. 2007.
7. Enhanced memory ability: Insights from synaesthesia Rothena, N. Meierb, B., Warda, J. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 1952–1963 2012.
8. Valentijn S. A. M. et al. The effect of two types of memory training on subjective and objective memory performance in healthy individuals aged 55 years and older: a randomized controlled trial. *Elsevier Patient Education and Counseling* 57. 106–114. 2005.
9. Santos, M. C. B.; Araújo, P. O.; Silva, M. S.; Ribeiro, A. M. V. B. A importância dos cinco sentidos para a memória dos idosos: um relato de experiência. *Memorialidades*, n. 25, jan./jun. e n. 26, jul./dez. 2016, p. 7-10.
10. Jimbo, D., Kimura, Y., Taniguchi, M., Inoue, M., & Urakami, K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 9(4), 173–179. 2009.
11. Su, C.-Y., Menuz, K., & Carlson, J. R. Olfactory Perception: Receptors, Cells, and Circuits. *Cell*, 139(1), 45–59. 2009
12. Gottfried, Jay A. Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews, Neuroscience*. Volume 11, p. 628-641. 2010.

13. Velayudhan, L. Lovestone, S. Smell Identification Test as a Treatment Response Marker in Patients With Alzheimer Disease Receiving Donepezil. *Journal of Clinical Psychopharmacology* & Volume 29, Nº 4, Agosto 2009.
14. Voegels, R., Pinna, F., Imamura, R., Farfel, J., & Godoy, M. Olfaction in Neurologic and Neurodegenerative Diseases: A Literature Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 19(02), 176–179. 2014.
15. Berens, S.C., Richards, B.A. & Horner, A.J. Dissociating memory accessibility and precision in forgetting. *Nat Hum Behav* 4, 866–877. 2020.
16. Alves, C. M. & Lopes, E. J. Falsas Memórias: questões teórico-metodológicas. *Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil. Paidéia*. 17(36), 45-56. 2007.
17. Dudai, Y., Karni, A., Born, J. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron* 88, 20-32. October 7, 2015.
18. Jung, H. J., Shin, I. S. Lee, J. E. Olfactory Function in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: A Meta-analysis. *The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.* 2018
19. Cioanca, O., Mircea, C., Trifan, A., Aprotosoiaie, A. C., Hritcu, L., Hancianu, M. Improvement of amyloid- $\beta$ -induced memory deficits by *Juniperus communis* L Volatile oil in a rat model of Alzheimer’s disease. *University of Medicine and Pharmacy, Gr. T. Popa, Vol. 62, 3.* 2014.
20. Hosseinian, S et al. A meta-analysis of gene expression data highlights synaptic dysfunction in the hippocampus of brains with Alzheimer’s disease. *Nature Scientific Reports*. 2020.
21. Takahashi, Y. et al. Examination of the influence of cedar fragrance on cognitive function and behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer type dementia. *Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan.* 2020.
22. Bottino, C. M.C. et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. *Instituto de Psiquiatria HC-FMUSP. Arq Neuropsiquiatr.* 60(1):70-79. 2002.
23. Glachet, O., Gandolphe, M. C., Gallouj, K. Antoine P., El Haj, M. Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d’Alzheimer. *Laboratoire de sciences cognitives et affective, SCAIab – UMR CNRS 9193, Université de Lille, France. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil ;* 16 (3) : 311-20. 2018.

24. Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., Rey, N. A. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. *Quim. Nova*, Vol. 39, No. 1, 63-80, 2016.
25. Herz, R.. The Role of Odor-Evoked Memory in Psychological and Physiological Health. *Brain Sciences*, 6(3), 22. 2016.
26. Arroyo-Anlló, E. M., Sánchez, J. C., & Gil, R.. Could Self-Consciousness Be Enhanced in Alzheimer's Disease? An Approach from Emotional Sensorial Stimulation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1–17. 2020.
27. Sakamoto, Y., Ebihara, S., Ebihara, T., Tomita, N., Toba, K., Freeman, S., Kohzuki, M.. Fall Prevention Using Olfactory Stimulation with Lavender Odor in Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(6), 1005–1011. 2012.
28. Chung, J. C., & Lai, C. K. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002
29. Vance, D. Considering Olfactory Stimulation for Adults with Age-Related Dementia. *Perceptual and Motor Skills*, 88(2), 398–400. 1999.
30. Behrman, S., Chouliaras, L., & Ebmeier, K. P. Considering the senses in the diagnosis and management of dementia. *Maturitas*, 77(4), 305–310. 2014.
31. Phillips, M., Boman, E., Österman, H., Willhite, D., & Laska, M. Olfactory and Visuospatial Learning and Memory Performance in Two Strains of Alzheimer's Disease Model Mice—A Longitudinal Study. *PLoS ONE*, 6(5), e19567. 2011.
32. Caous, C. A., Tobo, P. R., Talarico, V. H., Lopes, L. R., Yoshimine, E., Cruz Jr, A. C. da, Amaro Jr, E. Modulation of cerebral haemodynamic response to olfactory stimuli by emotional valence detected by functional magnetic resonance imaging. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(4), 405–412. 2015.
33. Brainerd, C. J., & Reyna, V. F. Fuzzy-trace theory and lifespan cognitive development. *Developmental Review*, 38, 89–121. 2015.
34. C.J. Brainerd, V.F. Reyna, in *Advances in Child Development and Behavior*, 2002.
35. Piolino, P. Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126(10), 2203–2219. 2003.
36. Kouzuki, M., Kitao, S., Kaju, T., & Urakami, K. Evaluation of the effect of aroma oil as a bath salt on cognitive function. *Psychogeriatrics*. 2019.

37. Waskul, D. D., Vannini, P., & Wilson, J. Umar Ismail, S., Cheston, R., Christopher, G., & Meyrick, J. (2018). Nostalgia as a psychological resource for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of evidence of effectiveness from experimental studies. *Dementia*, 147130121877490. 2009.
38. Hummel, T., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Schaal, B., & Buschhüter, D. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 214(2), 285–291. 2011.
39. Schriever, V. A., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (). Preventing Olfactory Deterioration: Olfactory Training May Be of Help in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 384. 2014.
40. Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhofer, L., Fauser, M., Storch, A., ... Hummel, T. Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 8(4), e61680. 2013.
41. Knudsen, K., Flensburg Damholdt, M., Mouridsen, K., & Borghammer, P. Olfactory function in Parkinson's Disease - effects of training. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(6), 395–400. 2015.
42. Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., ... Mullol, J. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(8). 2018.
43. Devanand, D. P., Lee, S., Luchsinger, J. A., Andrews, H., Goldberg, T., Huey, E. D., Mayeux, R. Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2019.
44. McLaughlin, N., & Westervelt, H. Odor identification deficits in frontotemporal dementia: A preliminary study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 119–123. 2008.
45. Alves J, Petrosyan A, Magalhães R. Olfactory dysfunction in dementia. *World J Clin Cases*. 2:661–7. 2014.
46. Guzmán-Vélez, E., Feinstein, J. S., & Tranel, D. Feelings Without Memory in Alzheimer Disease. *Cognitive And Behavioral Neurology*, 27(3), 117–129. 2014
47. Helene, A. F., & Xavier, G. F. A construção da atenção a partir da memória. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25(suppl 2), 12–20. 2003.

48. Addis, D. R. , & Tippett, L. Memory of myself: Autobiographical memory and identity in Alzheimer’s disease. *Memory*, 12(1), 56–74. 2004.
49. Yamagami, T., Oosawa, M., Ito, S., & Yamaguchi, H. Effect of activity reminiscence therapy as brain-activating rehabilitation for elderly people with and without dementia. *Psychogeriatrics*, 7(2), 69–75. 2007.
50. Arshamian, A., Iannilli, E., Gerber, J. C., Willander, J., Persson, J., Seo, H.-S., ... Larsson, M. The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia*, 51(1), 123–131. 2013.
51. Baudry, M. Did Proust predict the existence of episodic memory? *Neurobiology of Learning and Memory*. 2020.
52. McGann, J. P. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338), eaam7263. 2017..
53. Hughes, M. Olfaction, Emotion & the Amygdala: arousal-dependent modulation of long-term autobiographical memory and its association with olfaction: beginning to unravel the Proust phenomenon. *Impulse: The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences* , 1 (1): 1-58. 2004.
54. Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Lena, C., Rosati, N., Amabile, G., & Fusetti, M. Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurological Sciences*, 26(3), 147–155. 2005.
55. Brame, C.J. (2015). Effective educational videos. Acessado em: 26 de outubro de 2020 <<http://cft.vanderbilt.edu/guides-sub-pages/effective-educational-videos/>>
56. Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. How to assess olfactory performance with the Sniffin’ Sticks test ®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133(3), 203–206. 2016.
57. Scuteri, D., Morrone, L. A., Rombolà, L., Avato, P. R., Bilia, A. R., Corasaniti, M. T., Bagetta, G. Aromatherapy and Aromatic Plants for the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer’s Disease: Clinical Evidence and Possible Mechanisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–8. 2017.
58. Berntsen D., Kirk, M. Watering Memory Trees. *Cerebrum*. cer-02-19. 2019.
59. Duru Aşiret, G., & Kapucu, S. The Effect of Reminiscence Therapy on Cognition, Depression, and Activities of Daily Living for Patients With

- Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(1), 31–37. 2015.
60. Doty, R. Olfaction: Smell of Change in the Air. *Cerebrum*. : cer-10-17. Jul-Aug; 2017
61. Fu, S. R., Lee, M. F., & Ou, S. J. Effects of reminiscing about nostalgic smells on the physiological and psychological responses of older people in long-term care facilities. *Ageing and Society*, 1–11. 2018.
62. Engelhardt, E., Moreira, D. M., Laks, J., Marinho, V. M., Rozenhal, M., Oliveira Jr, A. C Doença de Alzheimer e Espectroscopia por Ressonância Magnética do Hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr*;59(4):865-870. 2001.
63. Berardi, N., Braschi, C., Capsoni, S., Cattaneo, A., & Maffei, L. Environmental Enrichment Delays the Onset of Memory Deficits and Reduces Neuropathological Hallmarks in a Mouse Model of Alzheimer-Like Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 11(3), 359–370. 2007.
64. Zhang, D., Zhou, L., Briggs, R. O., & Nunamaker, J. F. Instructional video in e-learning: Assessing the impact of interactive video on learning effectiveness. *Information & Management*, 43(1), 15–27. 2006.
65. Hendricks, M., Varathan, O., Cassim, F., Kidd, M., & Moodley, K. Impact of implementing an online interactive educational tool for future HIV “cure” research in an HIV clinic waiting room in Cape Town, South Africa. *AIDS Care*, 1–5. 2020.
66. Moghavvemi, S., Sulaiman, A., Jaafar, N. I., & Kasem, N. Social media as a complementary learning tool for teaching and learning: The case of youtube. *The International Journal of Management Education*, 16(1), 37–42. 2018.
67. Caro Contreras, A. I. y Corzo Vergara, Z. y González Niño, J. y Plata Pabón, M. Estrategia de capacitación para cuidadores de personas con enfermedad de alzheimer [Tesis de posgrado, Universidad Cooperativa de Colombia]. Repositorio Institucional UCC. 2020.
68. Sullivan, T. E., Schefft, B. K., Warm, J. S., Dember, W. N., O'dell, M. W., & Peterson, S. J. Recent advances in the neuropsychology of human olfaction and anosmia. *Brain Injury*, 9(6), 641–646. 1995.
69. Schacter, D. L. *Searching for memory: The brain, the mind, and the past*. New York: Basic. 1996.

70. Cohen, N., Pell, L., Edelson, M.G., Ben-Yakov, A., Pine, A., and Dudai, Y. Peri-encoding predictors of memory encoding and consolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 50, 128–142. 2015.



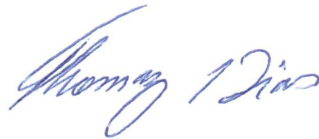
---

Aluna  
Luma Babolim Antonio  
05/11/2020



---

Orientador  
Prof. Dr. Helder Takashi Imoto Nakaya  
05/11/2020



---

Coorientador  
Thomaz Lüscher Dias  
05/11/2020