

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

**ESTUDO DA IMPORTÂNCIA DO SISTEMA OLFATIVO E DA PERCEPÇÃO DE
AROMAS ALIMENTARES NA FISIOLÓGIA DO PROCESSO DIGESTIVO E NO
METABOLISMO HUMANO**

Carolinna Lis Bellinello

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

Orientador(a):
Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2022

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
INTRODUÇÃO.....	2
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	3
Anatomia e Fisiologia do Sistema Olfativo.....	4
Teorias da Olfacção.....	10
Aromas Alimentares.....	13
Metabolismo, Olfacção e Digestão.....	16
Olfacção e Digestão.....	22
CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

RESUMO

BELLINELLO, C.L. **Estudo da importância do sistema olfativo e da percepção de aromas alimentares na fisiologia do processo digestivo e no metabolismo humano.** 2022. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Aromas, digestão, sistema metabólico, sistema olfativo, neurologia.

INTRODUÇÃO: Recentes pesquisas têm demonstrado a importância do sistema olfativo na homeostase e funcionamento do organismo, apontando que esse sistema está intimamente ligado ao sistema endócrino e a capacidade metabólica dos seres humanos. De forma geral, a percepção sensorial dos nutrientes como carboidratos e aminoácidos pode controlar todo o processo digestivo por meio do reflexo vago-vagal durante uma refeição. Avanços recentes na compreensão da fisiologia molecular do olfato indicam que os receptores olfativos e o sistema olfativo possuem uma função secundária de sensor químico e de balanço nutricional, desencadeando o início da digestão dos alimentos. O atual trabalho teve como intuito explorar e discutir evidências recentes sobre a regulação das funções gastrointestinais e metabólicas por meio de sensores periféricos de odor. **OBJETIVO:** Demonstrar por meio de revisão bibliográfica de artigos científicos recentes, a importância e influência do sistema olfatório, e por conseguinte dos aromas alimentares, no metabolismo e digestão. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trabalho de revisão de literatura de materiais publicados em periódicos internacionais, nacionais, livros e teses e dissertações, reunindo e comparando informações e dados encontrados nas fontes de consulta relacionados ao tema através da procura dos unitermos: aromas, digestão, sistema olfativo, metabolismo, olfação e neurologia, na língua portuguesa e inglesa de preferência até 15 anos atrás (2007) nas ferramentas *Scientific Electronic Library*

Online (SciELO), Google Acadêmico, Pubmed e Science.gov. **RESULTADO:** Foi demonstrado, a partir da revisão de diversos artigos e publicações, que o sistema olfativo é de suma importância para a homeostase corporal e que sua relação com o metabolismo e fisiologia da digestão pode ser utilizada para futuras pesquisas relacionadas ao metabolismo e saúde digestiva. **CONCLUSÃO:** Com os resultados das pesquisas revisadas nesse trabalho é possível perceber que o estudo aprofundado sobre a relação do sistema digestivo e metabólico com o sistema olfativo pode gerar novas descobertas sobre como a fisiologia do olfato pode ser utilizada como um sensor secundário de estado nutricional e estado quimiostático do corpo. Isso porque a percepção do olfato pode ser intensificada ou diminuída com a presença de hormônios metabólicos, além de promover novas pesquisas acerca do diagnóstico de doenças metabólicas, pois já foi demonstrado que em algumas doenças ocorre a alteração na intensidade do olfato e a transdução da informação olfativa no bulbo olfativo. A discussão do tema pode promover futuras descobertas de terapias e tratamentos alternativos para doenças de importância para saúde pública, como diabetes e obesidade, e também entender como disfunções olfativas podem ser causas secundárias para doenças.

1. INTRODUÇÃO

Apesar de pouco estudado, diversas pesquisas recentes vêm demonstrando a importância do sistema olfativo na homeostase e funcionamento do organismo humano, apontando que esse sistema está intimamente ligado ao sistema endócrino e a capacidade metabólica dos seres humanos. De forma geral, a percepção sensorial dos nutrientes como carboidratos e aminoácidos pode controlar todo o processo digestivo por meio do reflexo vago-vagal durante uma refeição. Avanços recentes na compreensão da fisiologia molecular do olfato indicam que os receptores olfativos e o sistema olfativo possuem uma função secundária de sensor químico e de balanço nutricional, uma vez que o estado nutricional e metabólico pode modular as respostas olfativas nos estágios iniciais de detecção na mucosa olfatória e como a informação

olfativa é processada pelo bulbo olfativo⁽¹⁾. Além disso, os receptores atuam como sensores de nutrientes para desencadear a digestão dos alimentos, a liberação de peptídeos gastrointestinais e a formação psicológica de preferências alimentares⁽²⁾. Sendo assim, o atual trabalho teve como intuito explorar e discutir evidências recentes sobre a regulação das funções gastrointestinais e metabólicas por meio de sensores periféricos de odor.

2. METODOLOGIA

A revisão de materiais publicados em periódicos internacionais, nacionais, livros e teses e dissertações foi utilizada para estudar a relação dos aromas alimentares com a digestão e o metabolismo humano. A pesquisa e recolhimento de materiais foi feita através da procura dos unitermos: aromas, digestão, sistema olfativo, metabolismo, olfação e neurologia, na língua portuguesa e inglesa nas ferramentas *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, Pubmed e Science.gov publicados de preferência até 15 anos atrás (2007) dessa forma reunindo e comparando informações e dados encontrados nas fontes de consulta relacionados ao tema proposto no atual trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema olfativo é uma parte essencial da fisiologia humana, possui uma extensa história evolutiva, sendo filogeneticamente o mais antigo dos sistemas sensoriais⁽³⁾. Em 2004, seu estudo levou Linda Buck e Richard Axel a receber um prêmio Nobel de medicina pelo trabalho sobre receptores olfativos e organização do sistema olfativo nos seres humanos, onde ambos descobriram uma grande família genética constituída por cerca de mil genes diferentes (3% do nosso padrão genético) que estão ligados a origem de um número equivalente de tipos de receptores olfativos⁽⁴⁾.

O olfato é um dos cinco sentidos sensoriais dos seres humanos e, mesmo representando uma forma de comunicação química bem distribuída e conservada evolutivamente, foi sub-explorado cientificamente, algo que talvez aconteceu, em parte, porque os seres humanos são menos dependentes da entrada quimiossensorial do que outros mamíferos⁽⁵⁾, ou devido a desafios relacionados ao seu estudo em modelos humanos⁽⁶⁾.

Mesmo um tanto negligenciado, cada vez mais evidências surgem demonstrando como o olfato é essencial para a saúde e comportamento animal. No caso dos seres humanos, a sensação do olfato resulta também em consequências sociais, como sentimentos de prazer, manutenção do humor, e até influência na sexualidade e nutrição⁽³⁾. Cada vez mais pesquisas relacionando o olfato com os sistemas endócrino e digestivo são publicadas mostrando a importância desse sistema para a regulação do equilíbrio energético, sua função secundária como um sensor interno do estado químico ou nutricional e a sua correlação com distúrbios metabólicos, peso corporal e olfato⁽⁷⁾. Sendo assim, o atual trabalho teve como objetivo revisar as literaturas disponíveis sobre o assunto e avaliar a importância da relação entre o olfato com o sistema endócrino e o sistema digestivo.

3. Anatomia e Fisiologia do Sistema Olfativo

O olfato, como apresentado anteriormente, é filogeneticamente o sentido sensorial mais antigo entre os cinco presentes nos humanos⁽⁸⁾. Durante muitos anos acreditou-se que tal sentido teria perdido sua vital relevância para a sobrevivência humana após a espécie começar a andar ereta. A teoria consistia no distanciamento dos antepassados do solo rico em odor, e dessa forma, sofrendo uma diminuição do tamanho relativo de estruturas olfativas humanas e número de genes receptores. Essa teoria já foi refutada e foi provado que humanos possuem mais sensibilidade olfativa do que roedores e primatas, conseguindo discriminar odores que diferem apenas por uma

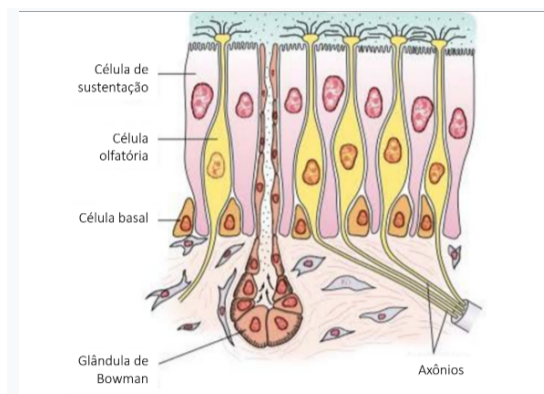
molécula⁽⁵⁾.

Na anatomia humana, o sistema olfativo tem subdivisões periféricas e centrais. A subdivisão periférica é composta do epitélio olfativo e fascículos nervosos, enquanto a subdivisão central é composta pelo bulbo olfativo e suas conexões centrais⁽⁸⁾.

3.1.1 Sistema Olfativo Periférico - Epitélio, Receptores e Neurônios Primários

O aparelho olfativo humano começa com estruturas que constituem os limites da cavidade do nariz⁽⁹⁾. Cada lateral da parede nasal é formada por até quatro protuberâncias ósseas. A válvula nasal situa-se anteriormente no vestíbulo do nariz e é formada pela parte inferior da borda da cartilagem lateral superior, o septo e a porção anterior do corneto inferior. Esta área da seção transversal é o ponto de maior resistência do trato respiratório⁽³⁾, cuja estrutura é projetada, em parte, para direcionar o ar inspirado para o epitélio olfativo que é localizado superiormente e posteriormente dentro da cavidade do nariz⁽³⁾. Nesse epitélio se encontram os corpos celulares, dendritos e segmentos axônicos de seis milhões de células receptoras bipolares⁽¹⁰⁾, que servem como uma célula receptora e um neurônio de primeira ordem, projetando um axônio diretamente da cavidade nasal para o cérebro sem sinapse intermediária⁽¹¹⁾. Esses receptores, conhecidos como células olfativas, são altamente especializados e possuem cílios que respondem e detectam diferentes elementos químicos de ligantes odorantes⁽¹²⁾, produzindo dessa forma o impulso nervoso⁽¹³⁾.(Figura 1)

Figura 1 - Anatomia do Sistema Olfativo



Fonte : SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. Ed. Porto Alegre (2017)

O primeiro passo para a transdução olfativa é o movimento de odorantes da fase aérea do nariz através da respiração, que gera um fluxo de ar turbulento carregando moléculas odoríferas para o epitélio olfativo superior do nariz, onde se encontra a fase aquosa do muco olfativo⁽¹¹⁾ produzido pelas Glândulas de Bowman⁽⁸⁾. As moléculas odoríferas são em sua maior parte hidrofóbicas, então se difundem ou são transportadas através do meio aquoso para proteínas receptoras olfativas dos cílios, induzindo potenciais de ação nas células receptoras⁽¹⁴⁾. A olfação retronasal é outra forma de estímulo à percepção de odores. Nela as moléculas odoríferas ascendem pela nasofaringe para o epitélio olfativo, e esse método desempenha um papel fundamental na sensação de sabor durante o consumo de alimentos e líquidos⁽³⁾.

Os receptores olfativos são expressos pela maior família multigênica dos mamíferos, aproximadamente 900 genes⁽⁶⁾ Em humanos, mais da metade das famílias de genes codificadores de receptores são pseudogenes não funcionais, indicando que o número de receptores funcionais pode ser menor que 500⁽¹¹⁾. Embora cada célula receptora expresse apenas um tipo de receptor olfativo⁽¹²⁾, os mesmos possuem sete domínios de receptores acoplados a proteínas G transmembrânicas, cada qual pode

reconhecer mais de uma molécula odorífera pelo reconhecimento alostérico⁽⁶⁾. Porém, um determinado receptor não responde a todos os estímulos ao qual um outro receptor responde, permitindo assim uma codificação de qualidade entre neurônios⁽⁶⁾. Essa característica dos receptores olfativos levou pesquisadores a criar a teoria vibracional da olfação (que será discutida mais à frente) que explicaria o porquê dessa curiosa seletividade.

3.1.2 Projeções dos bulbos olfativos

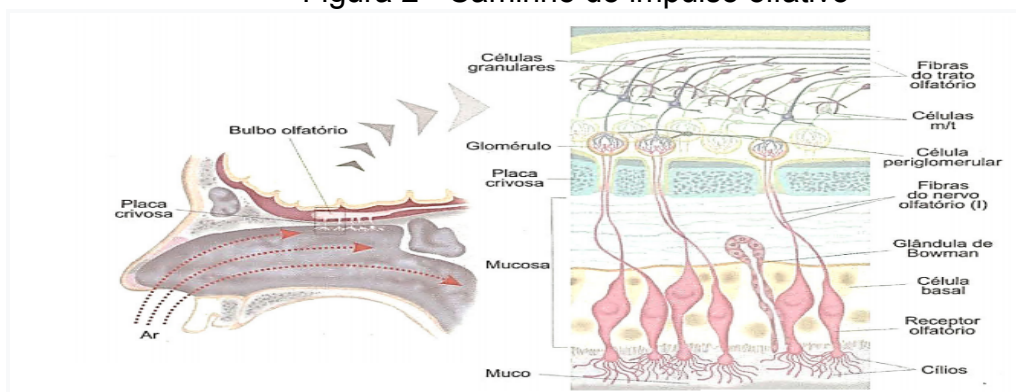
A percepção dos odores ocorre através de uma abordagem combinatória envolvendo múltiplos receptores olfativos em diferentes neurônios formando um código de sinais que é transmitido para o cérebro através do bulbo olfativo⁽¹⁵⁾. O impulso nervoso gerado pelo "cheiro" segue o nervo olfativo até o bulbo olfativo antes de atingir o trato olfativo encontrado do lobo frontal⁽¹³⁾. Os neurônios olfativos encontrados no neuroepitélio possuem axônios que se projetam através da placa cribriforme no teto da cavidade nasal e fazem sinapse com neurônios no sistema nervoso central⁽³⁾.

Os bulbos olfativos, localizados na base do lobo frontal sobrejacente à lâmina cribriforme do osso etmóide são formados por neurônios, fibras nervosas aferentes e eferentes, múltiplos interneurônios, microglia, astrócitos e vasos sanguíneos, todos cercados por uma fina camada de células pia-aracnóides⁽¹¹⁾. Seus elementos celulares estão dispostos em seis camadas concêntricas: a camada do nervo olfativo, camada glomerular, camada plexiforme externa, camada de células mitral, camada interna, camada plexiforme e camada de células granulares. Os axônios das células receptoras fazem sinapse dentro dos glomérulos esféricos do bulbo olfativo, que estão dispostos em camadas simples ou duplas⁽¹¹⁾. Uma célula receptora se projeta para apenas um ou dois glomérulos que são representações funcionais dos tipos de receptores⁽¹²⁾.

Os principais neurônios de segunda ordem, que são os neurônios de saída do

bulbo, são os neurônios mitral e células em tufo, cujos dendritos apicais são influenciados não só pelos terminais nervosos olfativos, mas também por interneurônios e fibras centrfugas, a maioria das quais são GABAérgicos ou dopaminérgicos⁽¹¹⁾. (Figura 2)

Figura 2 - Caminho do impulso olfativo



Fonte: Anatomia do sistema olfativo. Fonte: Cem bilhões de neurônios, LENT (2010).

3.1.3 Córtex Olfativo

O nervo olfativo atravessa o crânio através de 20 poros no osso cribiforme⁽³⁾, e assim temos a continuidade da transdução dos sinais para o sistema nervoso central. Esses sinais sofrem uma codificação ainda no bulbo olfativo antes de serem enviadas para outras áreas do sistema nervoso central⁽¹⁶⁾.

Os axônios das células mitrais e células em tufo saem do bulbo agrupados formando um trato olfativo de cada lado do sulco olfativo do prosencéfalo basal⁽³⁾, que tem por alvo pelo menos sete regiões ventrais do sistema nervoso central, que compõem o córtex olfativo primário⁽¹⁷⁾. As informações são transmitidas para o mesmo de forma ipsilateral onde se encontra o núcleo olfativo anterior, o córtex piriforme, o núcleo cortical anterior da amígdala, o complexo periamigdaliano, o córtex entorrinal rostral e o cerebelo. Esses componentes do córtex olfativo têm um relacionamento

Íntimo uns com os outros e com estruturas cerebrais superiores. O córtex entorrinal por exemplo fornece fibras aferentes ao longo de todo o comprimento do hipocampo e os axônios da pirâmide células do núcleo olfativo anterior projetam-se ipsilateralmente para estruturas cerebrais olfativas rostrais, desempenhando um papel significativo na regulação da entrada neural para os dois lados do cérebro⁽¹¹⁾.

A comunidade científica tem se dedicado a tentar entender quais os mecanismos ativados para provocar uma resposta psicológica aos estímulos olfativos usando o conhecimento de que a percepção do odor é causada pela reação do corpo a um estímulo químico.

Diversas pesquisas conseguiram relacionar certas áreas do córtex olfativo ao aprendizado, memória e respostas emocionais. Foi observado que a função do córtex piriforme é decodificar sinais mais robustos do odor e relacionar essas informações com a visão e a gustação. É nele também que ocorre a associação da identidade, familiaridade e aprendizado de cada odor^(11,18). Ele é o principal receptor de entrada do bulbo olfativo e é a maior área do sistema olfativo central⁽³⁾. O córtex entorrinal processa a informação que entra no hipocampo e está intimamente ligado a informações de memória e aprendizado. Já a amígdala, que recebe as extremidades terminais de muitas projeções do bulbo, responde à intensidade da uma emoção que um odor traz, além do entendimento de odores bons ou desagradáveis. O córtex orbitofrontal caudal é a principal projeção neocortical do córtex olfativo onde as entradas aferentes diretas chegam de todas as áreas olfativas. Ele é associado à detecção de certos odores, e as regiões mais rostrais estão envolvidas na memória de longo e curto prazo^(3,19). O córtex orbitofrontal e ventromedial prefrontal são ativados por odores agradáveis, e o córtex lateral orbitofrontal por odores desagradáveis⁽¹¹⁾.

Alguns pesquisadores chegaram à conclusão de que a profunda relação dos odores com processamento emocional pode se dever a natureza ipsilateral e a sobreposição límbica que garantem ao sistema olfativo uma característica única⁽¹⁹⁾.

Outros sentidos também utilizam essa resposta medial:lateral a estímulos agradáveis e desagradáveis, nos dando uma dimensão de como essas regiões são importantes para processamento sensorial hedonista⁽¹¹⁾.

3.2 Teorias da Olfacção

De forma simplificada, a respiração dos humanos é responsável pela entrada de moléculas de odor no nariz ficando presas por uma camada de muco onde se difundem. Essa camada de muco contém proteínas de ligação a odorantes que tem alta afinidade com aldeídos e determinados ácidos⁽²⁰⁾ e transportam as moléculas odoríferas ao epitélio olfativo encontrado no topo da cavidade nasal onde se encontram grupos de neurônios. A molécula atinge a cavidade hidrofóbica do receptor e interage com os resíduos de aminoácido de uma proteína G acoplada ao receptor, sendo que essa interação desencadeia um impulso nervoso⁽²¹⁾.

O conhecimento de como a molécula odorífera ativa o receptor é incerto, já que não é possível observar seu funcionamento em um nariz vivo e observá-los em microscópio também se torna difícil pois uma vez fora de seu epitélio eles acabam perdendo sua estrutura. Mesmo com a origem da sensação do odor sendo conhecida, a comunidade científica discute sobre como os receptores são ativados, e para isso foram criadas duas teorias, a teoria do formato e teoria da vibração.

3.2.1 Teoria do Formato

Essa teoria diz que um receptor se conecta a uma molécula por ter um formato parecido com a mesma, como um sistema chave-fechadura⁽²¹⁾. Essa teoria é considerada falha⁽²²⁾ pois o ser humano possui pelo menos 390 receptores funcionais, mas é capaz de detectar 10.000 tipos de cheiros diferentes⁽²³⁾. Os receptores olfativos se apresentam como versáteis e complacentes e ainda sim seletivos, então uma

relação 1:1 de odor e receptor é implausível.

Alguns cientistas defendem a ideia que cada receptor consegue responder a mais de um tipo de odorantes, e que cada odorante pode ativar mais de um tipo de receptor gerando um sinal diferenciado para o sistema nervoso central⁽²⁴⁾. Variações genéticas nas regiões de codificação dos genes de receptores olfativos contribui para a variação de percepção diferenciada dos odores. Dessa forma, essa teoria afirma que os humanos são receptores generalistas⁽²⁵⁾, que respondem a vários tipos de moléculas e informam o sistema nervoso de qualquer odor no ambiente analisando sua intensidade⁽²⁶⁾. Podem existir também receptores especializados que respondem a um número menor de moléculas, um exemplo é o octanal que se liga a vários receptores, e o muscone que se liga a um número bem menor⁽²⁵⁾.

Uma adaptação dessa teoria diz que cada receptor se conecta apenas a uma seção da molécula odorífera. Então basicamente moléculas com estruturas parecidas que se diferem por sua orientação influenciada por ligações fracas, como van der waals e interações eletrostáticas⁽²¹⁾, poderiam induzir uma interação com um mesmo receptor provocando sensação de aromas parecidos. Também já foi observado que existe uma relação funcional entre o volume molecular e a resposta neural do receptor olfativo. Um exemplo dessa teoria seriam moléculas que possuem uma ligação sulfeto-hidrogênio, que deveriam ter odores parecidos com ovos podres. Essa teoria, entretanto, não é inteiramente factível, pois algumas moléculas que são compostas de mesmos grupos, mas arrançadas de formas diferentes, acabam demonstrando sensação de aroma completamente diferentes entre si. Um exemplo é a vanilina e a iso-vanilina: a vanilina cheira a baunilha e possui os mesmos grupos moleculares da iso-vanilina, mas em ordens diferentes, e a iso-vanilina cheira a um composto rançoso e não-gradável. Outro exemplo também é do Sulfeto de Hidrogênio e o Decaborano, que são moléculas muito diferentes mas acabam tendo um cheiro quase idêntico de cebolas⁽²¹⁾. Também existe um composto de enxofre p-mentano-1-en-8-tiol e seu estereoisômero, que mesmo possuindo uma molécula muito parecida, cheira 100.000 vezes mais

fracamente que o primeiro⁽²¹⁾.

Para tentar explicar mais sobre o funcionamento dos receptores, o físico Luca Turin sugeriu que a mecânica quântica está envolvida na forma que sentimos diversos odores. De acordo com sua teoria, o critério que faltaria para explicar a ativação de receptores são as frequências vibracionais das moléculas odoríferas.

3.2.2 Teoria da Vibração

Nessa teoria um receptor conseguiria diferenciar moléculas pelas formas em que elas vibram, já que cada molécula possui uma frequência típica de vibração que depende de que átomos a compõem e como esses átomos estão ligados. Essa propriedade é utilizada na Espectroscopia de Raman que utiliza um laser de luz visível para decifrar a composição química de uma molécula. Nessa técnica, uma fonte de laser é incidida em uma molécula e espalhada por ela, gerando luz de mesma frequência energética ou de frequência diferente da incidente (efeito inelástico) onde a diferença de energia gera uma assinatura da composição química irradiada de cada material (impressão digital), dessa forma permitindo a identificação química da molécula em análise⁽²⁷⁾.

O físico Luca Turin afirma que os narizes humanos fazem algo como uma espectroscopia, o que pode ser considerado, por um momento, como impossível de ocorrer pois o nariz humano não emite luz e não utiliza luz natural para esse processo. Turin, porém, afirma que há um outro método de detectar as vibrações das moléculas usando elétrons por meio da física quântica. Nesse caso o reconhecimento de vibração acontece por um tunelamento inelástico de elétrons entre um sítio doador (D) e um acceptor (A) presente em um receptor olfativo putativo⁽²⁸⁾. Nesse fenômeno as partículas como elétrons conseguem passar por uma barreira entre dois estados de energia, caso a frequência vibracional corresponda à diferença de energia dos dois sítios localizados no receptor olfativo e na molécula.

Essa teoria é controversa e foi rejeitada pela Nature e também é rejeitada por diversos pesquisadores da área⁽²⁹⁾, mas outros estudos descobriram que a teoria é matematicamente e fisicamente sólida. Um exemplo é um artigo de 2007 de Jennifer Brookes, et al. onde os pesquisadores descobriram que a teoria da vibração do olfato de Turin é consistente com as leis da física e a conexão entre o espectro de vibração de uma molécula e seu odor podem realmente ser contundentes⁽³⁰⁾. Em seu último estudo, Turin descobriu que moscas podem distinguir entre uma molécula odorífera com um átomo hidrogênio e a mesma molécula quando o hidrogênio é substituído pelo isótopo deutério, já que o hidrogênio e o deutério têm o mesmo formato espacial mas o deutério tem uma frequência vibracional mais baixa.

A viabilidade dessa teoria continua sendo testada até hoje, e por enquanto não é possível entender completamente como os receptores odoríferos são ativados.

3.3 Aromas Alimentares

O uso de fragrâncias e aromas é algo globalmente difundido e que possui um aspecto essencial da vida. Estudos mostram que além da nutrição somos extremamente influenciados pelas características sensoriais nas escolhas dos alimentos, em particular os aromas, que no cotidiano da vida humana vão criando panoramas físicos e sociais e moldando as reações e gostos pessoais⁽³¹⁾. Historicamente, os aromas sempre estiveram presentes na culinária e a cultura ao longo da história humana⁽³²⁾, tendo como exemplo os gregos e romanos que perfumavam seus vinhos com violetas, rosas e condimentos com o único objetivo de tornar o consumo ainda mais prazeroso^(33,34). Dessa forma, até hoje as indústrias adicionam essas substâncias em produtos para torná-los mais atraentes ou para mascarar o sabor ou o odor menos agradáveis, e são adicionados em produtos alimentares como comidas, bebidas e produtos de confeitaria, além de produtos cosméticos, perfumes e outras formulações.

Esses aromas podem ser naturais, ou adicionados a alimentos pela forma de aromatizantes sintéticos ou idênticos ao natural. Por definição, aromatizantes são substâncias ou misturas de substâncias com propriedades aromáticas capazes de reforçar aromas, sabores ou ambos⁽³⁵⁾. Normalmente, esses compostos são voláteis existindo mais de 3000 substâncias catalogadas que podem compor os mais variados aromas que existem na natureza. As moléculas aromatizantes são normalmente aldeídos e ésteres de baixa massa molecular, derivados de aminoácidos ou terpenóides (para aromatizantes naturais). Na Resolução n.º 104 de 14 de maio de 1999 a ANVISA classificou aromatizantes e flavorizantes em 5 categorias: aroma natural; aroma natural reforçado; aroma reconstituído; aroma imitação e aroma artificial.

Os aromas naturais, segundo a RDC N° 2, 15/01/2007, são compostos obtidos exclusivamente de matérias-primas naturais por métodos microbiológicos, físicos ou enzimáticos ou produtos que contenham substâncias de origem animal ou vegetal que são odoríferas em seu estado natural ou após algum tratamento⁽³⁶⁾. Esses compostos apresentam uma ótima qualidade sensorial, mas são extremamente caros e influenciados pela sazonalidade^(34,37). Eles podem ser originados de:

-Óleos essenciais - produtos voláteis de origem vegetal obtidos por processo físico, podendo se apresentar isoladamente ou misturados entre si.

-Extratos Líquidos - obtidos por esgotamento a frio ou a quente de produtos de origem animal ou vegetal com solventes permitidos, que não são eliminados no final do processo.

-Extratos secos - obtidos por esgotamento a frio ou a quente de produtos de origem animal ou vegetal com solventes permitidos, que são eliminados no final do processo.

-Bálsamos, oleoresinas e óleo resinado - são obtidos mediante à exsudação livre ou provocada de determinadas espécies vegetais.

Os aromas naturais isolados também são considerados aromas naturais pois possuem a mesma forma de obtenção, mediante processos enzimáticos, microbiológicos ou físicos adequados.

O processo bioquímico de produção de substâncias flavorizantes naturais, através de micro-organismos e enzimas, tem se mostrado muito eficiente já que a maior intensidade do aroma ocorre em poucas horas após os compostos serem produzidos e porque os produtos dessas reações são normalmente compostos orgânicos, gerando uma crescente aceitação no mercado que vem se mostrando cada vez mais preocupado com a origem dos aditivos alimentares⁽³⁴⁾.

Os aromas sintéticos, por sua vez, são divididos pela RDC nº. 2 de 15 de janeiro de 2007 em aromas sintéticos idênticos aos naturais e aromas artificiais . Os aromas sintéticos idênticos aos naturais são substâncias obtidas por síntese, isoladas por processos químicos mas que provêm de matérias-primas de origem animal ou vegetal e apresentam uma estrutura química idêntica às substâncias presentes nas referidas matérias-primas naturais. Já os aromas sintéticos são substâncias químicas obtidas por síntese, não identificadas em produtos de origem animal ou vegetal e usadas por possuir propriedades aromáticas em estado primário ou em preparos para o consumo humano⁽³⁶⁾. Como já descrito anteriormente, os aromas naturais são muito caros, sazonais e difíceis de serem encontrados. Um exemplo dessa dificuldade é o aroma coco, que depende da lactona massoia, uma alquil lactona derivada da casca da árvore Massoia nativa do sudoeste asiático, dessa forma sendo muito rara e com um processo de extração altamente oneroso. Por esses motivos, a maior parte das indústrias acaba preferindo utilizar os aromas sintéticos, como o etanoato de *n*-octila cujo aroma é idêntico ao da laranja, ou o acetato de propila, que confere o cheiro doce parecido com o de pera⁽³⁸⁾.

3.4 Metabolismo, Olfacção e Digestão

3.4.1 Olfato e escolhas alimentares

Recentemente muitas pesquisas estão sendo feitas para entender como o olfato se relaciona com o resto do corpo, tanto em humanos quanto em outras espécies. Em 2009 foi descoberto que a sensibilidade do olfato em mamíferos pode ser influenciada pela presença de serotonina, já que o bulbo olfativo é innervado por fibras serotoninérgicas. Nessa pesquisa o estudo da modulação serotoninérgica em camundongos demonstrou que o aumento da sinalização de serotonina pelos receptores 5-HT_{2C} atua indiretamente na modulação de aferentes sensoriais por meio de interneurônios diminuindo a entrada sináptica evocada pelo odor para os glomérulos, sendo que a diminuição da atividade serotoninérgica amplificou a percepção do odor⁽³⁹⁾. Esses resultados demonstram que os estados comportamentais podem alterar o processamento do odor no bulbo olfativo.

Pesquisas também demonstram que o olfato é um sentido químico que desempenha um papel essencial sobre os processos de apetite, escolha alimentar e ingestão de alimentos⁽⁴⁰⁾, dessa forma se relacionando diretamente com o sistema digestivo, endócrino e por consequência com o metabolismo.

O ato de cheirar produz efeitos fisiológicos como a salivação, mudança de humor e aumento de apetite através da antecipação ao consumo de um alimento. A indução de apetite é uma resposta fisiológica que ocorre quando um indivíduo está exposto a um certo odor. Esse efeito pode também ser chamado de apetite específico sensorial, onde um indivíduo sente vontade de consumir alimentos que compartilham uma mesma categoria de sabor correspondente ao odor para qual estão expostos, como sentir vontade de comer alimentos doces após exposição ao cheiro de banana⁽⁴¹⁾. Após diversas pesquisas sobre o assunto, Ramaekers, Boesveldt, Lakemond, Van Boekel e Luning também sugeriram que os odores dos alimentos podem comunicar informações sobre a composição nutricional dos alimentos. Os experimentos

demonstraram que além da relação do odor doce com a vontade de comer doce e do odor salgado com a vontade de comer salgado, a associação entre o odor de um alimento denso em calorias e a vontade de comer um alimento denso em calorias também existe. Possivelmente o cérebro faz essas associações do odor-alimento por lembranças provocadas pela exposição ao longo da vida aos efeitos e prazeres sentidos pós-ingestão⁽⁴²⁾.

As reações fisiológicas da salivação e aumento de apetite são mediadas pelo nervo vago. Outra reação também mediada por esse mesmo nervo é a liberação de hormônios e enzimas digestivas que preparam o corpo para a digestão de um alimento ou macronutriente específico⁽⁴³⁾. Essas reações são provocadas por reflexos autônomos e fazem parte do processo denominado fase cefálica⁽²⁾.

3.4.2 Olfato e Hormônios do Metabolismo

A primeira sinalização para a digestão e os hormônios associados ao equilíbrio energético são regulados por meio de sinalização coordenada dos órgãos periféricos e do cérebro, e estão intimamente ligados às reações do corpo humano aos odores alimentares de uma refeição, já que a ingestão de alimentos depende da interação entre a regulação homeostática e as sensações hedônicas, provocadas pelo odor, sabor e textura⁽⁴⁴⁾.

A homeostase energética alcançada pela regulação coordenada do cérebro e órgãos periféricos se dá pela liberação de moléculas (hormônios e nutrientes) no sangue, e essas são transportadas dos órgãos periféricos e glândulas anexas para o sistema nervoso central. O hipotálamo, por sua vez, libera peptídeos com o objetivo de modular e estimular vias neuronais, regulando a ingestão de alimentos procurando atender as necessidades do organismo. Há 40 anos o conhecimento de que existem receptores hormonais para peptídeos expressos nas áreas do cérebro relacionadas ao olfato foi divulgado. A partir dos anos 2000 estudos envolvendo dados de que a mucosa olfativa e o bulbo olfativo são alvos de fatores metabólicos também começaram a ser publicados.⁽¹⁾ Dessa forma algumas pesquisas passaram a enxergar que o sistema olfativo pode possuir uma função secundária de sensor químico ou de

sensor de balanço nutricional, uma vez que o estado nutricional e metabólico pode modular as respostas olfativas nos estágios iniciais de detecção na mucosa olfatória e como a informação olfativa é processada pelo bulbo olfativo⁽⁴⁵⁾. Quando em jejum, indivíduos têm maior capacidade de detectar odores alimentares, e após atingirem um estado de saciedade com um tipo de alimento, a sensibilidade para o odor daquele alimento é diminuída⁽⁴⁶⁾. As principais moléculas associadas ao metabolismo que possuem receptores no sistema olfativo são divididas entre dois grupos, moléculas orexígenas (estimulatórias) como a grelina e o neuropeptídeo-y e anorexígenas (inibitórias) como a insulina e a leptina.

3.4.2.1 Grelina

A grelina, produzida principalmente pelo estômago, tem secreção circulante aumentada antes de uma refeição e diminuída enquanto um indivíduo se alimenta. Esse hormônio modula a atividade dos centros de apetite e saciedade controlando os comportamentos de ingestão alimentar, provocando o aumento de apetite, aumentando a sensação de prazer sobre um alimento⁽⁴⁷⁾ e é relacionado à regulação da secreção de ácidos gástricos, motilidade gástrica e estimulador da secreção do hormônio de crescimento. Além da grelina hipotalâmica, a grelina periférica é capaz de adentrar o cérebro através do sangue e dessa forma ativar a via orexígena hipotalâmica NPY/AgRP (neuropéptido-y/ proteína relacionada à cutia)⁽⁴⁴⁾. A expressão de receptores de grelina do tipo GHSR-1a foi encontrada nas camadas de células granulares do bulbo olfativo e no músculo motor facial responsável pelo movimento de uma "fungada"⁽⁴⁵⁾. Uma pesquisa de 2011 demonstrou que a injeção aguda de grelina aumenta a quantidade de "fungadas" em ratos em comparação com grupos controle, demonstrando que a teoria apresentada em 2006 por Zigman et. al, de que a grelina atua no cérebro para modular o comportamento de "cheirar" tem fundamento. A pesquisa também testou sua teoria em humanos e o resultado para grupos que receberam injeções de grelina também demonstram que a quantidade de "cheiradas" aumenta com a presença desse hormônio. Além disso, foi demonstrado que ratos que receberam as doses do hormônio acabavam tendo uma maior sensibilidade olfatória.

Com esses resultados é possível afirmar que a grelina tem efeito direto no sistema olfativo, modulando não só o consumo de alimentos, mas a resposta neuronal bulbar em face de um estímulo odorífero, pois através de diferentes mecanismos, porém complementares, esse hormônio estimula a antecipação por alimentos e a procura ativa de alimentos ao aumentar um comportamento de farejamento e sensibilidade a odores⁽⁴⁵⁾.

3.4.2.2 Neuropeptídeo-y

O neuropeptídeo-y (NPY) é amplamente expresso no sistema nervoso central, mais especificamente no hipotálamo e amígdala⁽⁴⁸⁾. Após a refeição, tem sua concentração aumentada no hipotálamo, onde atua como um regulador importante de peso corporal e seus efeitos na quantidade de alimentos ingeridos⁽⁴⁹⁾. Dos 5 tipos de subtipos de receptores de NPY, 4 são encontrados no sistema olfativo⁽⁵⁰⁾. Existem registros da presença de altas concentrações de receptores de NPY nas células de sustentação da mucosa olfatória, em uma pequena população de células microvilares e na bainha dos feixes de axônios do nervo olfativo. No bulbo olfativo a maior concentração de receptores de NPY é encontrada nas fibras do tronco cerebral. Os subtipos Y1, Y2 e Y5 são correlacionados ao comportamento alimentar, e o nocaute seletivo do receptor Y1 leva a um comprometimento específico da função olfativa em ratos, que também acabaram demonstrando um fenótipo paralelo a uma doença metabólica humana⁽¹⁾.

O NPY é relacionado a neurogênese olfatória em ratos adultos. Em uma pesquisa de 2012 foi observado que esse peptídeo atua como um fator trófico para a maturação e sobrevivência de neurônios receptores olfativos⁽⁵¹⁾, agindo através dos receptores Y1 e Y2 para regular a proliferação de células precursoras na zona subventricular e influenciar a diferenciação de interneurônios no bulbo olfativo⁽⁵²⁾.

3.4.2.3 Leptina

A leptina, uma citocina e segundo principal hormônio anorexígeno circulante, é secretada pelos adipócitos periféricos que regulam o peso corporal através da forma

longa do receptor de leptina (Ob-Rb)⁽⁴⁶⁾. Seus níveis circulantes se correlacionam diretamente com a massa de gordura corporal e flutuam de acordo com o estado nutricional. Logo após o consumo de uma refeição, a leptina circulante começa a aumentar e atinge seu pico de concentração em algumas horas. Tanto a leptina quanto seus receptores são expressos em vários tecidos. Baly et. al (2007) identificaram diferentes isoformas do receptor expressas na mucosa olfatória de roedores, em neurônios diferenciados e membranas ciliares onde odorantes se ligam a receptores. As isoformas dos receptores são diferenciadas pelo comprimento de seus domínios citoplasmáticos e tanto a isoforma longa quanto a curta foram indicadas como transdutoras de sinal para a leptina⁽⁵³⁾. Também foi demonstrado através de testes de RT-PCR e ICC que a leptina é sintetizada na mucosa olfatória de ratos.

Uma pesquisa realizada em roedores tentou explorar como a orexina e leptina poderiam afetar o comportamento relacionado ao odor dos alimentos. A leptina foi utilizada como um antagonista da orexina. Nessa pesquisa, ratos saciados foram induzidos a um estado semelhante ao de jejum por injeção de orexina e ratos em jejum foram induzidos a um estado saciado pela injeção de leptina. Enquanto os ratos saciados induzidos a estado de jejum ficaram agitados e gastaram $2,2\% \pm 1,3\%$ do tempo explorando o odor dos alimentos, os ratos de controle saciados exploraram o odor de alimentos por $0,8\% \pm 0,4\%$ do tempo. Essa pesquisa também explorou os resultados da resposta da expressão do gene de ativação imediata c-Fos para odores alimentares no bulbo olfativo. Para ratos tratados com orexina a expressão em resposta ao estímulo olfativo aumentou em todas as camadas do bulbo olfativo, enquanto ratos tratados com leptina a resposta do bulbo olfativo foi inibida. Dessa forma foi demonstrado que o comportamento em relação a percepção de odores em ratos tratados com leptina mimetiza o comportamento de ratos saciados⁽⁵⁴⁾.

Algumas outras pesquisas também encontraram relações entre a leptina e o olfato. Em 2011 foi observado que a alta concentração de leptina diminui a agradabilidade do odor de pimenta preta⁽⁴⁴⁾. Karlsson et al. (2002) concluíram que altos níveis de leptina circulante também inibiram a capacidade de diferenciação de odores⁽⁵⁵⁾, sendo corroborados por Julliard et al. (2007) que também observaram que

a administração do hormônio em roedores em jejum diminuiu a detecção de odores⁽⁵⁶⁾.

3.4.2.4 Insulina

A insulina é um hormônio pancreático que exerce um efeito inibitório do apetite, atuando principalmente no hipotálamo⁽⁵⁷⁾. Sua secreção pelas células beta pancreáticas ocorre em resposta à alimentação⁽⁵⁸⁾.

Tanto o sistema olfativo quanto qualquer outro sistema periférico entram em contato com esse hormônio através da circulação periférica⁽⁵⁹⁾, mas ainda é difícil de entender como a insulina entra em contato com a mucosa olfatória, onde receptores para o hormônio já foram encontrados⁽¹⁾. A dificuldade de visualização desse processo se deve ao isolamento da mucosa olfatória do sangue dos vasos da lâmina própria, algo que acabou gerando debates sobre a produção cerebral de insulina⁽¹⁾. Pesquisas também acabaram descobrindo uma possível produção local de insulina na mucosa olfatória de ratos após testes procurando a presença de transcritos de preproinsulina I e II e para fatores relacionados à produção de insulina como o Pdx1 e PC2⁽⁶⁰⁾. Além disso, a produção local de insulina no bulbo olfativo ainda não foi descartada já que há relatos de codificação da transcrição do hormônio nesta região⁽⁴⁶⁾, e uma pesquisa demonstrou a diminuição de glicose sérica após o enxerto de células progenitoras neurais derivadas do bulbo olfativo no pâncreas de camundongos diabéticos⁽⁶¹⁾.

A sinalização de insulina vem sendo estudada na modulação de respostas eletrofisiológicas da mucosa olfatória e de neurônios do bulbo olfativo além de ter seus efeitos relatados no comportamento olfativo. Por mais de 30 anos sabe-se que receptores de insulina são amplamente espalhados em regiões cerebrais que se correlacionam com a função olfatória, e por mais que a rota de entrada da insulina no sistema olfativo ainda seja desconhecida e que sua produção local seja muito menor do que a insulina sérica, o hormônio tem alta afinidade com os receptores localizados nas regiões do sistema olfativo e gera inúmeras cascatas de sinalização, estando presente desde a primeira etapa da ligação dos odorantes e transdução do sinal olfativo⁽¹⁾.

Para comprovar a modulação da resposta de receptores olfativos neurais pela

insulina, Lacroix et al. (2008) realizaram exames de eletro-olfatograma (EOG) no endoturbinado I (concha nasal dorsal) e II (concha nasal média) de ratos tratados com solução salina com ou sem insulina. Após 30 minutos ambos foram expostos aos odorantes citral e acetato de isoamila e como resultado, foi comprovada a inibição de resposta olfativa nos animais que foram tratados com a aplicação de insulina local nos endoturbinados⁽⁶⁰⁾.

3.4.3 Olfacção e Digestão

O sistema nervoso controla a função involuntária de vários órgãos e está dividido entre sistema nervoso simpático e parassimpático (vagal). Essas regulações são mediadas por estímulos sensoriais como o estímulo olfativo e gustativo, que são os maiores responsáveis pela fase cefálica da digestão que por meio do reflexo autônomo controla diversas funções viscerais⁽²⁾.

O nervo vago é essencial na regulação de todos os sistemas do corpo sendo o nervo craniano mais longo do corpo e está intimamente envolvido à regulação do sistema gástrico, cardiovascular, respiratório e endócrino. A primeira relação entre o nervo vago e a olfacção foi publicada em 1984, quando uma pesquisa determinou os efeitos da estimulação do nervo vago sobre a atividade dos neurônios do bulbo olfativo. Nessa pesquisa foi concluído que o fluxo de informações olfativas no cérebro pode ser parcialmente determinado por sinais sensoriais do trato gastrointestinal que chegam no hipotálamo mediados pelo nervo vago e que o hipotálamo pode influenciar de forma recíproca a sensibilidade do bulbo olfativo e alterá-lo de acordo com a necessidade de comida⁽⁶²⁾.

Desde então, outras pesquisas relacionando o olfato e a digestão foram publicadas, entre elas uma pesquisa realizada em 2010 que procurou entender como dois odores que causam diferentes reflexos autonômicos influenciam a digestão⁽²⁾. O estímulo olfativo com o óleo de toranja causou um efeito excitatório no nervo simpático eferente que inerva o tecido adiposo branco e marrom, glândula adrenal e rim e causou um efeito inibitório na atividade do nervo vago gástrico eferente em ratos e camundongos, além de aumentar níveis plasmáticos de glicerol e a pressão arterial. A

exposição três vezes por semana ao odor também provocou menor ingestão de alimento e diminuição de peso corporal, e os efeitos produzidos por esse odor foram revertidos após lesões bilaterais no sistema nervoso central. A exposição ao odor do óleo de lavanda inibiu a atividade dos nervos simpáticos eferentes que inervam o tecido adiposo branco e marrom e as glândulas adrenais, além de aumentar a atividade do nervo vago gástrico eferente. A exposição três vezes por semana acabou provocando aumento de ingestão de alimentos e de peso corporal⁽²⁾.

3.4.4 Impacto da perda do olfato na saúde e relação entre Doenças e Olfato

Normalmente a perda do olfato pode ocorrer com doenças comuns e fáceis de serem curadas, como um resfriado comum, mas de qualquer forma uma das consequência mais relatadas após a perda de olfato são "distúrbios alimentares"⁽⁶³⁾. Após a perda do olfato, em muitos casos, há uma diminuição significativa do prazer em relação ao consumo de alimentos e a perda do apetite⁽⁶⁴⁾ e como consequência o aumento do uso de adoçantes e sal no consumo dos alimentos com o objetivo de provocar prazer⁽⁶³⁾.

A perda progressiva do olfato está associada à obesidade e doenças inflamatórias como a doença de Parkinson⁽⁶⁵⁾, Alzheimer⁽⁶⁶⁾ e com o envelhecimento⁽⁶⁷⁾. Já a perda aguda do olfato em humanos saudáveis foi associada à perda de peso, anorexia nervosa e depressão⁽⁶³⁾, algo que sugere uma forte relação entre os primeiros sinais de neurodegeneração e perda de olfato⁽⁶⁸⁾. O olfato vem sendo visto como um sinalizador da saúde cerebral⁽⁶⁸⁾, já que para manter a função olfativa é necessário uma grande neurogênese no bulbo olfativo⁽⁶³⁾, onde células novas substituem constantemente neurônios olfativos maduros que possuem uma meia vida curta⁽⁶⁹⁾. Dessa forma, a perda do olfato pode indicar a deterioração da capacidade regenerativa relacionada com a idade ou como um marcador de condição fisiológica⁽⁶³⁾.

O cheiro anormal (parosmia), cheiro desagradável (cacosmia) e cheiros fantasmas (fantosmia) são distúrbios do olfato que podem levar à perda de peso⁽⁷⁰⁾. A perda do olfato também pode gerar dificuldades para cozinhar e provocar a ingestão acidental de alimentos estragados⁽⁷¹⁾. A maior consequência reconhecida na vida

cotidiana é a diminuição em relação ao prazer da alimentação⁽⁶⁴⁾.

A resposta fisiológica aos odores também podem ser modificadas por distúrbios metabólicos. A obesidade, por exemplo, causa uma salivação maior que o normal após a exposição a um odor alimentar quando comparado com indivíduos de peso normal⁽⁷²⁾. Já indivíduos anoréxicos possuem uma resposta salivar menor ao cheiro de alimentos quando comparados a controles. Uma pesquisa realizada em pacientes controle e obesos em jejum noturno e posteriormente expostos a odor alimentar demonstrou que os pacientes obesos tinham maior atividade cerebral em regiões relacionadas à recompensa⁽⁷³⁾.

Além disso, indivíduos obesos, diabéticos e de baixo peso têm níveis mais elevados de insulina na mucosa olfatória do que indivíduos normais⁽⁷⁴⁾, e a expressão do receptor mRNA de leptina é aumentada no córtex piriforme do bulbo olfativo em ratos obesos. O contrário acontece com o receptor mRNA de subtipo 5 do NPY, cuja expressão é diminuída⁽¹⁾.

4. CONCLUSÕES

Como demonstrado, o estado nutricional pode não só afetar a expressão de hormônios e seus receptores, mas também modular e regular a atividade neuronal do sistema olfativo e impulsionar respostas aos estímulos olfativos⁽¹⁾. A digestão, equilíbrio metabólico e o olfato estão intimamente ligados, algo comprovado pela presença no bulbo e mucosa olfatória de receptores hormonais e peptídeos relacionados à alimentação . Além disso, as projeções do bulbo olfativo permitem uma comunicação extensa entre o sistema olfativo e o hipotálamo, e dessa forma uma comunicação secundária com o nervo vago, sofrendo as consequências do seu feedback.

O olfato continua exercendo um papel crítico no comportamento humano, e sua perda pode levar a efeitos na qualidade de vida. Também está claro que esse sistema não só exerce uma função sensorial e hedônica, mas pode funcionar como um sensor interno de balanço energético e metabólico e exercer influência na fisiologia do apetite, incluindo sua neurociência e comportamento cognitivo.

Infelizmente, publicações sobre o assunto em tecidos e modelos humanos ainda são relativamente escassas, mas futuras pesquisas podem se concentrar em entender como essa relação do sistema olfativo, digestório e metabólico pode ser usada em tratamentos alternativos para doenças metabólicas e digestivas.

5. REFERÊNCIAS

1 - Palouzier-Paulignan B, Lacroix MC, Aimé P, Baly C, Caillol M, Congar P, Julliard AK, Tucker K, Fadool DA. Olfaction under metabolic influences. *Chem Senses*. 2012 Nov;37(9):769-97. doi: 10.1093/chemse/bjs059. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22832483; PMCID: PMC3529618.

2 - Kitamura A, Torii K, Uneyama H, Nijima A. Role played by afferent signals from olfactory, gustatory and gastrointestinal sensors in regulation of autonomic nerve activity. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(11):1778-82. doi: 10.1248/bpb.33.1778. PMID: 21048298.

3 - Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat*. 2014 Jan;27(1):54-60. doi: 10.1002/ca.22338. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24272785.

4 - Watts G. Scientists receive Nobel prize for unraveling secrets of smell. *BMJ*. 2004 Oct 9;329(7470):815. doi: 10.1136/bmj.329.7470.815. PMID: 15472243; PMCID: PMC521562.

5 - Niimura, Yoshihito. (2009). Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in chordates: Interaction between environments and genomic contents. *Human genomics*. 4. 107-18. 10.1186/1479-7364-4-2-107.

6 - Bienenstock J, Kunze WA, Forsythe P. Disruptive physiology: olfaction and the microbiome-gut-brain axis. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018 Feb;93(1):390-403. doi: 10.1111/brv.12348. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28675687.

7 - Brigitte Palouzier-Paulignan, Marie-Christine Lacroix, Pascaline Aimé, Christine Baly, Monique Caillol, Patrice Congar, A. Karyn Julliard, Kristal Tucker, Debra Ann Fadool, Olfaction Under Metabolic Influences, *Chemical Senses*, Volume 37, Issue 9, November 2012, Pages 769–797, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs059>

8 - Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:17-28. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2. PMID: 31604545.

9 - Márquez N, Martínez-Harms J, Vásquez RA, Mpodozis J. Early olfactory environment influences social behaviour in adult *Octodon degus*. *PLoS One*. 2015 Feb 11;10(2):e0118018. doi: 10.1371/journal.pone.0118018. PMID: 25671542; PMCID: PMC4324768.

10 - Moran DT, Rowley JC III, Jafek BW, Lovell MA. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol* 1982;11:721–746

11 -Doty RL. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*. 2009 Feb;29(1):74-81. doi: 10.1055/s-0028-1124025. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19214935.

12 - Johnson BA, Leon M. Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *J Comp Neurol*. 2007 Jul 1;503(1):1-34. doi: 10.1002/cne.21396. PMID: 17480025; PMCID: PMC2213457.

13 - Hendry C, Farley A, McLafferty E. Anatomy and physiology of the senses. *Nurs Stand*. 2012 Oct 3-9;27(5):35-42. doi: 10.7748/ns2012.10.27.5.35.c9332. PMID: 23256300.

14 - Jonathan Pevsner, Solomon H. Snyder, Odorant-binding protein: odorant transport function in the vertebrate nasal epithelium, *Chemical Senses*, Volume 15, Issue 2, April 1990, Pages 217–222, <https://doi.org/10.1093/chemse/15.2.217>

15 - Angeldeep W. Kaur, Tobias Ackels, Tsung-Han Kuo, Annika Cichy, Sandeepa Dey, Cristen Hays, Maria Kateri, Darren W. Logan, Tobias F. Marton, Marc Spehr, Lisa Stowers, Murine Pheromone Proteins Constitute a Context-Dependent Combinatorial Code Governing Multiple Social Behaviors, *Cell*, Volume 157, Issue 3, 2014, Pages 676-688, ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.025>.

16 - Ma M. Encoding olfactory signals via multiple chemosensory systems. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2007 Nov-Dec;42(6):463-80. doi: 10.1080/10409230701693359. PMID: 18066954.

17 - Jonas K. Olofsson, Jessica Freiherr, Chapter 17 - Neuroimaging of smell and taste, Editor(s): Richard L. Doty, *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Volume 164, 2019, Pages 263-282, ISSN 0072-9752, ISBN 9780444638557, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00017-4>.

18 - Bensafi M, Sobel N, Khan RM. Hedonic-specific activity in piriform cortex

during odor imagery mimics that during odor perception. *J Neurophysiol.* 2007 Dec;98(6):3254-62. doi: 10.1152/jn.00349.2007. Epub 2007 Oct 3. PMID: 17913994.

19 - Gottfried JA. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;63:44-69. doi: 10.1159/000093750. PMID: 16733332.

20 - Vidic J, Grosclaude J, Monnerie R, Persuy MA, Badonnel K, Baly C, Caillol M, Briand L, Salesse R, Pajot-Augy E. On a chip demonstration of a functional role for Odorant Binding Protein in the preservation of olfactory receptor activity at high odorant concentration. *Lab Chip.* 2008 May;8(5):678-88. doi: 10.1039/b717724k. Epub 2008 Mar 13. PMID: 18432336.

21 - Brookes, J.C.; Horsfield, A.P.; Stoneham, A.M. The Swipe Card Model of Odorant Recognition. *Sensors* **2012**, *12*, 15709-15749. <https://doi.org/10.3390/s121115709>

22 - Jacquier V, Pick H, Vogel H. Characterization of an extended receptive ligand repertoire of the human olfactory receptor OR17-40 comprising structurally related compounds. *J Neurochem.* 2006 Apr;97(2):537-44. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03771.x. Epub 2006 Mar 15. PMID: 16539658.

23 - Olender T, Lancet D, Nebert DW. Update on the olfactory receptor (OR) gene superfamily. *Hum Genomics.* 2008 Sep;3(1):87-97. doi: 10.1186/1479-7364-3-1-87. PMID: 19129093; PMCID: PMC2752031.

24 - Kepchia D, Sherman B, Haddad R, Luetje CW. Mammalian odorant receptor tuning breadth persists across distinct odorant panels. *PLoS One.* 2017 Sep 25;12(9):e0185329. doi: 10.1371/journal.pone.0185329. PMID: 28945824; PMCID: PMC5612731.

25 - Nara K, Saraiva LR, Ye X, Buck LB. A large-scale analysis of odor coding in the olfactory epithelium. *J Neurosci.* 2011 Jun 22;31(25):9179-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1282-11.2011. PMID: 21697369; PMCID: PMC3758579.

26 - Yu Y, de March CA, Ni MJ, Adipietro KA, Golebiowski J, Matsunami H, Ma M. Responsiveness of G protein-coupled odorant receptors is partially attributed to the activation mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Dec 1;112(48):14966-71. doi: 10.1073/pnas.1517510112. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26627247; PMCID:

PMC4672800.

27 - Joanne Hutchings, Catherine Kendall, Neil Shepherd, Hugh Barr, Brian Smith, and Nicholas Stone "Rapid Raman microscopic imaging for potential histological screening", Proc. SPIE 6853, Biomedical Optical Spectroscopy, 685305 (8 February 2008); <https://doi.org/10.1117/12.786440>

28 - Reese A, List NH, Kongsted J, Solov'yov IA. How Far Does a Receptor Influence Vibrational Properties of an Odorant? PLoS One. 2016 Mar 25;11(3):e0152345. doi: 10.1371/journal.pone.0152345. PMID: 27014869; PMCID: PMC4807836.

29 - Block E, Jang S, Matsunami H, Sekharan S, Dethier B, Ertem MZ, Gundala S, Pan Y, Li S, Li Z, Lodge SN, Ozbil M, Jiang H, Penalba SF, Batista VS, Zhuang H. Implausibility of the vibrational theory of olfaction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 May 26;112(21):E2766-74. doi: 10.1073/pnas.1503054112. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25901328; PMCID: PMC4450420.

30 - Brookes, J. C., Hartoutsiou, F., Horsfield, A. P., & Stoneham, A. M. (2007). Could Humans Recognize Odor by Phonon Assisted Tunneling? Physical Review Letters, 98(3). doi:10.1103/physrevlett.98.03810

31 - Stephen Wooding, Olfaction: It Makes a World of Scents, Current Biology, Volume 23, Issue 16, 2013, Pages R677-R679, ISSN 0960-9822, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.009>.

32 - Garg N, Sethupathy A, Tuwani R, Nk R, Dokania S, Iyer A, Gupta A, Agrawal S, Singh N, Shukla S, Kathuria K, Badhwar R, Kanji R, Jain A, Kaur A, Nagpal R, Bagler G. FlavorDB: a database of flavor molecules. Nucleic Acids Res. 2018 Jan 4;46(D1):D1210-D1216. doi: 10.1093/nar/gkx957. PMID: 29059383; PMCID: PMC5753196.

33 - CHIAPPINI, C. C. J. Aromas naturais produzidos por micro-organismos. Revista Eletrônica de Jornalismo Científico. 10 Set. 2007. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/comciencia/index.php?section=8&edicao=28&id=325>>.

Acesso em: 11 Ago. 2022

34 -Silva LachnoA.; DutraR.; SeveroJ.; dos Santos OliveiraM.; Ciervo de

Oliveira L. R. Bioaditivos e aditivos naturais em alimentos: Corantes, antioxidantes e aromatizantes. Boletim Técnico-Científico, v. 5, n. 2, 19 ago. 2019.

35 - Sharmeen JB, Mahomoodally FM, Zengin G, Maggi F. Essential Oils as Natural Sources of Fragrance Compounds for Cosmetics and Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021 Jan 27;26(3):666. doi: 10.3390/molecules26030666. PMID: 33514008; PMCID: PMC7865210.

36 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

91 Resolução RDC nº 2 de 15 de janeiro de 2007. Aprova o Regulamento Técnico sobre Aditivos Aromatizantes. Diário Oficial da União. jan. 2007.

37 - FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. O mercado de bioativos para a indústria de alimentos. *Processos Químicos*. Goiânia, 19, jan./jun. 2016. Disponível em: <<https://www.senaigo.com.br/publicacoes-senai>>. Acesso em: 07 ago. 2022

38 - Phelipe Matheus Moraes Calvalcante, Renato Luiz da Silva, Jucleiton José Rufino de Freitas, Juliano Carlo Rufino de Freitas, João Rufino de Freitas Filho, Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação, *Educación Química*, Volume 26, Issue 4, 2015, Pages 319-329, ISSN 0187-893X, <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.07.003>.

39 - Petzold GC, Hagiwara A, Murthy VN. Serotonergic modulation of odor input to the mammalian olfactory bulb. *Nat Neurosci*. 2009 Jun;12(6):784-91. doi: 10.1038/nn.2335. Epub 2009 May 10. PMID: 19430472.

40 - Boesveldt S, de Graaf K. The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. *Perception*. 2017 Mar-Apr;46(3-4):307-319. doi: 10.1177/0301006616685576. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28056650.

41 - Ramaekers MG, Boesveldt S, Lakemond CM, van Boekel MA, Luning PA. Odors: appetizing or satiating? Development of appetite during odor exposure over time. *Int J Obes (Lond)*. 2014 May;38(5):650-6. doi: 10.1038/ijo.2013.143. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23917805.

42 - Brunstrom JM, Mitchell GL. Flavor-nutrient learning in restrained and unrestrained eaters. *Physiol Behav*. 2007 Jan 30;90(1):133-41. doi:

10.1016/j.physbeh.2006.09.016. Epub 2006 Nov 3. PMID: 17084424.

43 - Smeets PA, Erkner A, de Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. *Nutr Rev.* 2010 Nov;68(11):643-55. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00334.x. PMID: 20961295.

44 - Trellakis S, Tagay S, Fischer C, Rydleuskaya A, Scherag A, Bruderek K, Schlegl S, Greve J, Canbay AE, Lang S, Brandau S. Ghrelin, leptin and adiponectin as possible predictors of the hedonic value of odors. *Regul Pept.* 2011 Feb 25;167(1):112-7. doi: 10.1016/j.regpep.2010.12.005. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21185875.

45 - Tong J, Mannea E, Aimé P, Pfluger PT, Yi CX, Castaneda TR, Davis HW, Ren X, Pixley S, Benoit S, Julliard K, Woods SC, Horvath TL, Sleeman MM, D'Alessio D, Obici S, Frank R, Tschöp MH. Ghrelin enhances olfactory sensitivity and exploratory sniffing in rodents and humans. *J Neurosci.* 2011 Apr 13;31(15):5841-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5680-10.2011. PMID: 21490225; PMCID: PMC3089941.

46 - Baly C, Aioun J, Badonnel K, Lacroix MC, Durieux D, Schlegel C, Salesse R, Caillol M. Leptin and its receptors are present in the rat olfactory mucosa and modulated by the nutritional status. *Brain Res.* 2007 Jan 19;1129(1):130-41. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.030. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17169337.

47 - Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab.* 2008 May;7(5):400-9. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.007. PMID: 18460331.

48 - Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiol Behav.* 2007 Sep 10;92(1-2):263-71. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.021. Epub 2007 May 21. PMID: 17586536.

49 - Nguyen AD, Herzog H, Sainsbury A. Neuropeptide Y and peptide YY: important regulators of energy metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Feb;18(1):56-60. doi: 10.1097/MED.0b013e3283422f0a. PMID: 21157324.

50 - Doyle KL, Karl T, Hort Y, Duffy L, Shine J, Herzog H. Y1 receptors are critical for the proliferation of adult mouse precursor cells in the olfactory neuroepithelium. *J Neurochem.* 2008 May;105(3):641-52. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05188.x. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18088353.

51 - Doyle KL, Hort YJ, Herzog H, Shine J. Neuropeptide Y and peptide YY have distinct roles in adult mouse olfactory neurogenesis. *J Neurosci Res.* 2012 Jun;90(6):1126-35. doi: 10.1002/jnr.23008. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22354615.

52 - Stanic D, Paratcha G, Ledda F, Herzog H, Kopin AS, Hökfelt T. Peptidergic influences on proliferation, migration, and placement of neural progenitors in the adult mouse forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Mar 4;105(9):3610-5. doi: 10.1073/pnas.0712303105. Epub 2008 Feb 27. PMID: 18305161; PMCID: PMC2265196

53 - Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Dec;297(6):E1247-59. doi: 10.1152/ajpendo.00274.2009. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19724019; PMCID: PMC2793049.

54 - Prud'homme MJ, Lacroix MC, Badonnel K, Gougis S, Baly C, Salesse R, Caillol M. Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb Fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexins and leptin. *Neuroscience.* 2009 Sep 15;162(4):1287-98. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.043. Epub 2009 May 27. PMID: 19477242.

55 - Karlsson AC, Lindroos AK, Lissner L, Torgerson JS, Carlsson B, Carlsson LM, Sjöström L. Evidence for gender-specific associations between leptin and olfaction. *J Gend Specif Med.* 2002 Nov-Dec;5(6):25-32. PMID: 12503223.

56 - A.K. Julliard, M.A. Chaput, A. Apfelbaum, P. Aimé, M. Mahfouz, P. Duchamp-Viret, Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation, *Behavioural Brain Research*, Volume 183, Issue 2, 2007, Pages 123-129, ISSN 0166-4328, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.05.033>.

57 - Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: co-ordinated actions in a dispersed neuronal network. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jun 11;660(1):2-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.11.042. Epub 2011 Jan 3. PMID: 21211525; PMCID: PMC3085544.

58 - Henquin JC. The dual control of insulin secretion by glucose involves triggering and amplifying pathways in β -cells. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Aug;93

Suppl 1:S27-31. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70010-9. PMID: 21864748.

59 - Urayama A, Banks WA. Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier. *Endocrinology*. 2008 Jul;149(7):3592-7. doi: 10.1210/en.2008-0008. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18403490; PMCID: PMC2453080.

60 - Lacroix MC, Badonnel K, Meunier N, Tan F, Schlegel-Le Poupon C, Durieux D, Monnerie R, Baly C, Congar P, Salesse R, Caillol M. Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *J Neuroendocrinol*. 2008 Oct;20(10):1176-90. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01777.x. PMID: 18752648.

61 - Kuwabara T, Kagalwala MN, Onuma Y, Ito Y, Warashina M, Terashima K, Sanosaka T, Nakashima K, Gage FH, Asashima M. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol Med*. 2011 Dec;3(12):742-54. doi: 10.1002/emmm.201100177. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21984534; PMCID: PMC3377118.

62 - David Erasmo García-Díaz, Héctor Ulises Aguilar-Baturoni, Rosalinda Guevara-Aguilar, Matthew J. Wayner, Vagus nerve stimulation modifies the electrical activity of the olfactory bulb, *Brain Research Bulletin*, Volume 12, Issue 5, 1984, Pages 529-537, ISSN 0361-9230, [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(84\)90168-0](https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90168-0).

63 - Fine LG, Riera CE. Sense of Smell as the Central Driver of Pavlovian Appetite Behavior in Mammals. *Front Physiol*. 2019 Sep 18;10:1151. doi: 10.3389/fphys.2019.01151. PMID: 31620009; PMCID: PMC6759725.

64 - Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses*. 2014 Mar;39(3):185-94. doi: 10.1093/chemse/bjt072. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24429163.

65 - Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):167-73. doi: 10.1002/ana.21291. PMID: 18067173.

66 - Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Jul;1170:730-5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x. PMID: 19686220; PMCID:

PMC2857767.

67 - Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*. 2014 Oct 1;9(10):e107541. doi: 10.1371/journal.pone.0107541. PMID: 25271633; PMCID: PMC4182669.

68 - Riera CE, Dillin A. Emerging Role of Sensory Perception in Aging and Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2016 May;27(5):294-303. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.007. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27067041.

69 - Pignatelli A, Belluzzi O. Neurogenesis in the Adult Olfactory Bulb. In: Menini A, editor. *The Neurobiology of Olfaction*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010. Chapter 11. PMID: 21882421.

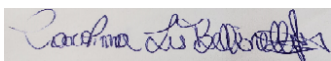
70 - Oral E, Aydin MD, Aydin N, Ozcan H, Hacimuftuoglu A, Sipal S, Demirci E. How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience*. 2013 Jun 14;240:63-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.026. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485804.

71 - Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, Martens J, Ngai J, Duffy VB. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017 Sep 1;42(7):513-523. doi: 10.1093/chemse/bjx025. Erratum in: *Chem Senses*. 2017 Sep 1;42(7):607. PMID: 28531300; PMCID: PMC5863566.

72 - Ferriday D, Brunstrom JM. 'I just can't help myself': effects of food-cue exposure in overweight and lean individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Jan;35(1):142-9. doi: 10.1038/ijo.2010.117. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20548302.

73 - Bragulat V, Dziedzic M, Bruno C, Cox CA, Talavage T, Considine RV, Kareken DA. Food-related odor probes of brain reward circuits during hunger: a pilot fMRI study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Aug;18(8):1566-71. doi: 10.1038/oby.2010.57. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339365.

74 - Henkin RI. Intranasal insulin: from nose to brain. *Nutrition*. 2010 Jun;26(6):624-33. doi: 10.1016/j.nut.2009.08.003. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20022470.



19 de Outubro de 2022



Data e assinatura do orientador(a)