

FLÁVIA NATHIELY SILVEIRA FACHEL

**SISTEMA PARA ESTÍMULO OLFATIVO EM ESTUDOS DE NEUROIMAGEM**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professora Dra. Marlise Araújo dos Santos  
Co-orientador: Professor Dr. Aurelio Tergolina Salton

Porto Alegre  
2015



## **SISTEMA PARA ESTÍMULO OLFATIVO EM ESTUDOS DE NEUROIMAGEM**

**CANDIDATA: FLÁVIA NATHIELY SILVEIRA FACHEL**

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. MARLISE ARAÚJO DOS SANTOS - ORIENTADORA**

  
\_\_\_\_\_  
**DR. AURELIO TERGOLINA SALTON - CO-ORIENTADOR**

### **BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. THAIS RUSSOMANO - PPGE - FENG - PUCRS**

  
\_\_\_\_\_  
**DR. CARLOS ALEXANDRE DOS SANTOS - DO PGETEMA/FENG - PUCRS**

## RESUMO

Os estudos de neuroimagem, nas últimas três décadas, proporcionaram avanços significativos no conhecimento do cérebro humano, especialmente, de áreas cerebrais até então pouco exploradas, como, o olfato. Muitos fatores têm sido referidos como capazes de alterar o limiar olfativo, e nos últimos tempos, a relevância clínica relacionada às alterações nesse limiar tem sido bastante abordada, principalmente, em relação a doenças neurodegenerativas. Em paralelo, muitas indústrias têm buscado instrumentos inovadores para avaliar o impacto dos aromas na população. Dada a carência de ferramentas nacionais adequadas para essas aplicações, o presente trabalho desenvolveu um sistema para estímulo olfativo robusto, instrumentado e automatizado para estudos de neuroimagens, com uma interface homem-máquina capaz de controlar e visualizar o funcionamento de forma amigável. Os resultados obtidos demonstraram que o sistema desenvolvido foi instrumentado de forma compatível com o ambiente de Ressonância Magnética funcional. Além disso, nebulizou a amostra aromática de forma homogênea. Dessa forma, esse instrumento será capaz de auxiliar na identificação dos mecanismos envolvidos na alteração do limiar olfativo em diferentes situações, podendo proporcionar avanços clínicos importantes; além, de poder ser uma ferramenta auxiliar em estratégias de *marketing* empresarial.

Palavras-chave: Sistema, estímulo olfativo; olfatômetro; neuroimagens; Ressonância Magnética funcional.

## **ABSTRACT**

In the last three decades, neuroimaging studies have provided significant advances in knowledge of the human brain, especially of brain areas hitherto little explored, such as olfaction. Many factors have been reported as able to alter the olfactory threshold and, more recently, the clinical relevance related to changes in this threshold has been largely addressed, principally in relation to neurodegenerative diseases. In parallel, many industries have sought innovative tools for assessing the impact of aromas in the population. Given the lack of adequate national tools for these applications, the present research aimed to develop a robust, automated and instrumented method for olfactory stimuli in neuroimaging studies, with a man-machine interface able to control and visualize the function in a user-friendly way. The results showed that the system was instrumented in a manner compatible with the functional magnetic resonance imaging environment. Furthermore, it nebulized the aromatic sample homogeneously and presented a similar velocity and flow of the air in the three valves. Therefore, this instrument will be able to help identify the mechanisms involved in olfactory threshold change in different situations and may provide important clinical advances. Additionally, it can be an auxiliary tool in business marketing strategies.

Key-words: System, olfactory stimulus; olfactometer; neuroimaging; functional Magnetic Resonance Imaging

## SUMÁRIO

|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>   | 15 |
| <b>2</b> | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                                | 18 |
| 2.1      | SISTEMA OLFATIVO  | 18 |
| 2.1.1    | Fisiologia do Olfato  | 18 |
| 2.1.2    | Distúrbios Limiar Olfativo                                  | 20 |
| 2.1.3    | Análise Sensorial   | 23 |
| 2.2      | NEUROIMAGENS  | 25 |
| 2.2.1    | Ressonância Magnética (MRI)                                 | 26 |
| 2.2.2    | Ressonância Magnética funcional (fMRI)                      | 26 |
| 2.2.3    | Segurança em MRI e fMRI                                     | 27 |
| 2.3      | SISTEMAS DE ESTÍMULO OLFATIVO                               | 28 |
| <b>3</b> | <b>NOVO SISTEMA PARA ESTÍMULO OLFATIVO</b>                  | 41 |
| 3.1      | JUSTIFICATIVA   | 41 |
| 3.2      | OBJETIVOS   | 46 |
| 3.2.1    | Objetivos específicos                                       | 46 |
| <b>4</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>                                  | 47 |
| 4.1      | DESCRIÇÃO SISTEMA DESENVOLVIDO                              | 47 |
| 4.1.1    | Sistema Básico Inicial x Sistema Instrumentado Desenvolvido | 47 |
| 4.1.2    | Apresentação Geral do Sistema                               | 49 |
| 4.1.2.1  | <u>Gerador de aerossol</u>                                  | 49 |
| 4.1.2.2  | <u>Controle do fluxo de ar</u>                              | 51 |
| 4.1.2.3  | <u>Misturador de ar com amostra</u>                         | 52 |
| 4.1.2.4  | <u>Entrega da amostra aerossolizada</u>                     | 52 |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 4.2      | ESTRATÉGIAS DE INSTRUMENTAÇÃO E AUTOMAÇÃO .....   | 53         |
| 4.2.1    | Sistema de Acionamento.....   | 54         |
| 4.2.2    | Sistema de Transferência de Energia .....   | 57         |
| 4.2.3    | Atuador não metálico – Sistema de Válvulas .....  | 59         |
| 4.2.4    | Amostrador não metálico.....  | 64         |
| 4.2.5    | Etapas Resumidas do Processo de Automação.....  | 71         |
| 4.3      | SISTEMA SUPERVISÓRIO.....   | 71         |
| 4.4      | SINAL DE SINCRONISMO.....   | 81         |
| 4.5      | FERRAMENTAS EMPREGADAS NA VALIDAÇÃO .....   | 85         |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>   | <b>88</b>  |
| 5.1      | SISTEMA DESENVOLVIDO X SISTEMAS EXISTENTES .....  | 88         |
| 5.2      | VALIDAÇÃO .....   | 94         |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES.....</b>  | <b>99</b>  |
| 6.1      | PERSPECTIVAS FUTURAS .....  | 100        |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>101</b> |
|          | <b>APÊNDICE A – Desvio de Linearidade Vanilina Solvente Metanol (MetOH) .</b>           | <b>105</b> |
|          | <b>APÊNDICE B – Desvio de Linearidade Vanilina Solvente Água (H<sub>2</sub>O) .....</b> | <b>107</b> |
|          | <b>ANEXO A – Especificações Técnicas CPAP S9 e Umidificador H5i ResMed®</b><br>.....    | <b>109</b> |
|          | <b>ANEXO B – Guia Produto Almofada Nasal Swift™ FX ResMed®.....</b>                     | <b>110</b> |
|          | <b>ANEXO C– Guia de Desinfecção e Esterilização ResMed® .....</b>                       | <b>111</b> |
|          | <b>ANEXO D– Visão Geral Projeto Mecânico Acionador .....</b>                            | <b>114</b> |
|          | <b>ANEXO E – Projeto Mecânico Acionador Parte 1.....</b>                                | <b>115</b> |

|  |     |
|--|-----|
| <b>ANEXO F</b> – Projeto Mecânico Acionador Parte 2.....                         | 116 |
| <b>ANEXO G</b> – Projeto Mecânico Acionador Parte 3 .....                        | 117 |
| <b>ANEXO H</b> – Projeto Mecânico Acionador Parte 4 .....                        | 118 |
| <b>ANEXO I</b> – Visão Geral Projeto Mecânico Válvula .....                      | 119 |
| <b>ANEXO J</b> – Projeto Mecânico Válvula Parte 1 .....                          | 120 |
| <b>ANEXO K</b> – Projeto Mecânico Válvula Parte 2.....                           | 121 |
| <b>ANEXO L</b> – Projeto Mecânico Válvula Parte 3 .....                          | 122 |
| <b>ANEXO M</b> – Projeto Mecânico Válvula Parte 4 .....                          | 123 |
| <b>ANEXO N</b> – Visão Geral Projeto Mecânico Tampa Amostrador.....              | 124 |
| <b>ANEXO O</b> – Datasheet Fibras Ópticas .....                                  | 125 |
| <b>ANEXO P</b> – Especificações Técnicas Anemômetro de Fio Quente ITAN-800126    |     |
| <b>ANEXO Q</b> – Certificado de Calibração Anemômetro de Fio Quente ITAN-800.... |     |
| .....  | 128 |

## 1 INTRODUÇÃO

Os estudos de neuroimagem estrutural e funcional, nas últimas três décadas, proporcionaram avanços significativos no conhecimento do cérebro humano, principalmente, no que se refere à função de cada região cerebral (VAN DEN HEUVEL & POL, 2010).

A Ressonância Magnética funcional (fMRI, do inglês *functional Magnetic Resonance Imaging*) é uma técnica de diagnóstico por imagem, que permite a exploração de funções cerebrais, como a memória, a linguagem e o controle da motricidade (MAZZOLA, 2009). Além das aplicações destacadas acima, esse método vem sendo utilizado na investigação de regiões envolvidas no processamento sensorial olfativo, até então pouco compreendido e explorado (VENDAEI, 2013).

Muitos fatores e condições patológicas têm sido referidos como capazes de afetar a função olfativa normal. Diversas substâncias e medicamentos têm sido relatados como capazes de causar distúrbios no limiar olfativo e/ou no paladar (HENKIN et al., 1994; PALHETA NETO et al., 2011). Nos últimos anos, problemas de percepção olfativa têm despertado um grande interesse também na área neurológica, especialmente, devido à ocorrência de disfunção olfatória em pacientes com doenças neurodegenerativas, como: Parkinson, Alzheimer, Esclerose Múltipla e doença de Huntington (BARRESI et al., 2012; KOVÁCS, 2003; MESHOLAM et al., 1998). Essa disfunção olfatória tem sido estudada e diretamente correlacionada com a progressão dessas doenças, e em muitos estudos relatadas como um dos primeiros sintomas, tornando a avaliação do olfato uma das ferramentas capazes de auxiliar no diagnóstico precoce e/ou até mesmo diferencial dessas doenças (QUAGLIATO et al., 2007; PALHETA NETO et al., 2011). Na Doença de Parkinson, por exemplo, a diminuição do olfato, ou hiposmia, é um dos sintomas mais prevalentes, chegando a acometer até 90 % dos pacientes (DOTY et al., 1988). Neste sentido, esse campo de estudo tem despertado o interesse de pesquisadores na tentativa de entender o que está envolvido nessas alterações.

Em missões espaciais, onde o corpo humano é exposto a uma força gravitacional reduzida, as alterações olfativas também são relatadas. Durante essa exposição, sinais e sintomas que normalmente estão associados ao processo de envelhecimento são percebidos, como a percepção diminuída ou distorcida dos



sabores e aromas (VERNIKOS & RUSSOMANO, 2009). No entanto, a escassa literatura existente sobre essas alterações sensoriais em ambiente de microgravidade, desperta ainda mais o interesse de investigação (OLABI et al., 2002).

Além disso, o aroma tanto em ambientes, quanto em perfumes/ cosméticos e alimentos tem sido relatado como um fator chave para a aceitabilidade de um produto/ marca pelos consumidores, fazendo com que a ciência envolvendo o estudo dos aromas seja, cada vez mais, explorada como estratégia de *marketing* empresarial. Nesse sentido, pesquisadores buscam ferramentas alternativas e inovadoras para avaliar o impacto desses aromas na população, de forma a atrair e estimular novos consumidores (GONZÁLEZ et al., 2011).

Existem alguns sistemas e instrumentos disponíveis no mercado internacional para avaliação da função olfativa; contudo, esses utilizam odores que algumas vezes não fazem parte da nossa realidade cultural. No caso dos instrumentos, além do custo elevado associado à necessidade de importação, eles apresentam limitações técnicas, como, a utilização de componentes metálicos em partes importantes do sistema. Adicionalmente, essas sistemas, em sua maioria, quando utilizadas, são aplicadas a uma certa distância do nariz, e, portanto, estão sujeitos a vieses de outros aromas presentes no ambiente e até mesmo atraso de transporte, dificultando, desta forma, a padronização da quantidade efetiva de aroma que chega ao bulbo olfatório. Neste sentido, o desenvolvimento de um sistema nacional, com um baixo custo operacional, mais efetiva para a avaliação do olfato, faz-se necessária, de forma que esses estudos possam ser realizados de forma mais adequada, permitindo uma quantificação mais confiável e reprodutível.

Inaugurado em 2012, o Instituto do Cérebro (InsCer), localizado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), tem possibilitado a realização de pesquisas de ponta com a utilização das mais avançadas tecnologias de diagnóstico por imagem (INSCER, 2012). Dessa forma, este avanço local envolvendo estudos de neuroimagens tem propiciado novas perspectivas investigativas sobre as respostas cerebrais, podendo se tornar uma ferramenta útil na redução da dependência de importação de produtos de base tecnológica e no desenvolvimento tecnológico regional e nacional de forma sustentável.

Esse cenário, instigou os pesquisadores do Laboratório de Farmácia Aeroespacial *Joan Vernikos* do Centro de Microgravidade da PUCRS, em iniciar

uma linha de pesquisa inovadora na Universidade, através da construção de um protótipo básico para avaliar o estímulo olfativo em fMRI, desenvolvido na dissertação de mestrado da aluna Renata Mondini no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEE) - PUCRS. O desenvolvimento desse protótipo serviu como estímulo, para que este trabalho tivesse continuidade com o desenvolvimento de um sistema robusto, ou seja, confiável e ao mesmo tempo portátil, instrumentado e automatizado, objeto de estudo desta dissertação, para investigar o efeito do estímulo olfativo em fMRI, tendo em vista que as funções cerebrais envolvidas na percepção sensorial têm despertado grande interesse, especialmente, na área da neurociência.

Esse sistema será capaz de auxiliar com maior acurácia os estudos envolvendo a avaliação das alterações do limiar olfatório, de forma a permitir um melhor entendimento do sistema olfativo, até agora pouco compreendido. Adicionalmente, permitirá a utilização de odores familiares a nossa cultura na investigação olfativa associada à técnica de Ressonância Magnética funcional, a qual permite o estudo das áreas cerebrais pela mudança do fluxo sanguíneo. Neste contexto, a disponibilidade desta ferramenta possibilitará a execução de testes olfatórios, os quais permitam a comparação dos resultados obtidos nas diferentes situações, doenças e controles, possibilitando a obtenção de maiores informações sobre o limiar olfativo, e até mesmo sobre a fisiopatogenia da hiposmia nas diferentes doenças. Essa associação de um sistema de aferição do olfato e neuroimagem funcional, talvez propiciem um valor preditivo positivo de diagnóstico muito menos limitado do que temos hoje, possibilitando um diagnóstico precoce e/ou diferencial.

Essa ferramenta, além de auxiliar nos estudos envolvendo essas alterações, poderá ser utilizada como ferramenta estratégica de *marketing* empresarial, pela possibilidade de avaliar os efeitos que os aromas despertam nos consumidores, tanto nos ambientes ou até mesmo nos produtos, o que seria uma estratégia interessante para as indústrias, possibilitando uma investigação científica para a atração de potenciais consumidores.

A tecnologia desenvolvida além das aplicações citadas anteriormente poderia ser utilizada em empresas que possuam algum risco ocupacional relacionado à possibilidade de perda olfativa, tanto em exames admissionais quanto demissionais.

## 6 CONCLUSÕES

O sistema desenvolvido, apresentado ao longo desta dissertação, demonstrou ser uma ferramenta robusta, instrumentada e automatizada para emprego em estudos de estímulo olfativo em estudos de neuroimagens.

O sistema desenvolvido, conforme proposto inicialmente, foi instrumentado de forma a possibilitar sua utilização em ambiente de Ressonância Magnética funcional e, diferentemente dos instrumentos existentes, de forma a possibilitar a utilização dentro da sala de ressonância, no intuito, de se reduzir o atraso de transporte. Nesse sentido, os materiais empregados no desenvolvimento dos protótipos foram dimensionados de acordo com a compatibilidade com esse ambiente, e, com as propriedades químicas das substâncias aromáticas e processos de higienização e/ou esterilização.

A automação do sistema foi possível através do emprego de uma plataforma de desenvolvimento disponível comercialmente (LabView) para a construção do sistema supervisor em um computador comercial do tipo PC, o qual possibilitou a integração entre uma interface gráfica amigável e a comunicação com um microcontrolador, responsável pelo controle de todo o sistema.

Um protocolo de comunicação simples foi proposto e implementado de modo a permitir que o microcontrolador pudesse informar ao sistema supervisor, as condições em que se encontra o sistema.

Um sistema de sincronismo para mensurar o estímulo olfativo (tempo entre a liberação do aroma e efetiva percepção pelo sujeito) e a correlação com a detecção das imagens obtidas por fMRI foi implementado. Esse sistema se comunica com o supervisor.

A validação proposta para a verificação do correto funcionamento do sistema desenvolvido mostrou-se efetiva quanto aos parâmetros avaliados, pois produziu um sistema nebulizador proposto. Algumas limitações foram observadas, no entanto, puderam ser contornadas e justificadas por erros dimensionais ocorridos no processo de fabricação. Variações ocorridas no processo de validação podem ter sido ocasionadas até mesmo por uma própria limitação da técnica, por ser uma técnica inovadora para essa aplicação.

## 6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Espera-se com o advento dessa nova linha de pesquisa, que o sistema desenvolvido nessa dissertação possa ser validado em pessoas saudáveis no ambiente de Ressonância Magnética funcional, para que seja possível a avaliação das melhorias necessárias ou não às necessidades no viés clínico. Para tanto, o presente projeto será encaminhado para a Comissão Científica da Faculdade de Engenharia da PUCRS e ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Essa primeira parte de avaliação clínica em pacientes saudáveis já possui recurso de uma verba do edital nº 01/2013 (Pesquisador Gaúcho FAPERGS) e será realizada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Posteriormente, espera-se que o sistema desenvolvido possa ser testado em sujeitos que apresentem alterações na olfação, seja por agentes externos, como medicamentos, simulação de microgravidade, ou internos, como doenças neurodegenerativas, e que possam contribuir para o entendimento dessas alterações.

Espera-se, também, que essa nova ferramenta possibilite a implementação de uma nova área de pesquisa na instituição para um maior entendimento do comportamento fisiológico do sistema olfativo que contribua para a capacitação técnico-científica acadêmica, e possibilite, até mesmo, a realização de convênios empresa - universidade e/ou universidade – cooperativas, tendo em vista a possibilidade de utilização da ferramenta desenvolvida em estudos do impacto dos aromas na população, como estratégia de *marketing* empresarial.