

RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA-NÉTO



TESE DE DOUTORADO

**MODELO EXPERIMENTAL DE DIFERENCIAÇÃO
POR ODORES ENTRE MIGRÂNEA E OUTRAS
CEFALEIAS PRIMÁRIAS**

RECIFE
2016

RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA-NÉTO

**MODELO EXPERIMENTAL DE DIFERENCIAÇÃO
POR ODORES ENTRE MIGRÂNEA E OUTRAS
CEFALEIAS PRIMÁRIAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Co-Orientador: Prof. Dr. Mário Fernando Pietro Peres

RECIFE
2016

Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586m	<p>Silva-Néto, Raimundo Pereira da. Modelo experimental de diferenciação por odores entre migrânea e outras cefaleias primárias / Raimundo Pereira da Silva-Néto. – 2016. 93 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.</p> <p>Orientador: Marcelo Moraes Valença. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2016. Inclui referências, apêndices e anexos.</p> <p>1. Cefaleias primárias. 2. Fatores desencadeantes. 3. Odores. 4. Migrânea. 5. Osmofobia. I. Valença, Marcelo Moraes (Orientador). II. Título.</p> <p>612.665 CDD (22.ed.)</p>	UFPE (CCS2016-111)
-------	--	--------------------

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento



ATA DA NONAGÉSIMA QUARTA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, NO DIA 01 DE ABRIL DE 2016.

Ao primeiro dia do mês de abril de dois mil e dezesseis, às 9:00 horas, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, em sessão pública, teve início a defesa da Tese intitulada “**MODELO EXPERIMENTAL DE DIFERENCIAÇÃO POR ODORES ENTRE MIGRÂNEA E OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS.**” do aluno RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA-NÉTO, na área de concentração de Neurologia, sob a orientação do Prof. Marcelo Moraes Valença. Cumpriu todos os demais requisitos regimentais para a obtenção do grau de Doutor do Programa de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. A Banca Examinadora foi indicada pelo colegiado do programa de pós-graduação Em 16/12/2015, na sua 4ª Reunião ordinária e homologada pela Diretoria de Pós-Graduação, através do Processo Nº23076.013264/2016-11 em 11/03/2016 composta pelos Professores: Marcelo Moraes Valença, do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; Paula Rejane Beserra Diniz, do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco; Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho, do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; Hugo André de Lima Martins, do Centro de Diagnóstico e Terapia de Surubim; Ana Cláudia de Carvalho Vieira, do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Pernambuco. Após cumpridas as formalidades, o candidato foi convidado a discorrer sobre o conteúdo da Tese. Concluída a explanação, o candidato foi argüido pela Banca Examinadora que, em seguida, reuniu-se para deliberar e conceder o mesmo a menção (Aprovado/Reprovado/em exigência) _____ da referida Tese. E, para constar, lavrei a presente Ata que vai por mim assinada, Secretária da Pós-Graduação, e pelos membros da Banca Examinadora.

Recife, 01 de abril de 2016.

Solange de Lima Martins

BANCA EXAMINADORA

Prof. Marcelo Moraes Valença– CPF N° _____

Profª Paula Rejane Beserra Diniz – CPF N°: _____

Prof. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho- CPF N°: _____

Prof. Hugo André de Lima Martins-CPF N°: _____

Profª Ana Cláudia de Carvalho Vieira - CPF N°: _____

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DIRETOR**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. Dr. Frederico Jorge Ribeiro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

COORDENADOR

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADOR

Prof.^a Dr.^a Sandra Lopes de Souza

CORPO DOCENTE

Prof. Dr. Amaury Cantilino da Silva Júnior
Prof.^a Dr.^a Ângela Amâncio dos Santos
Prof.^a Dr.^a Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Prof.^a Dr.^a Cláudia Jacques Lagranha
Prof. Dr. Everton Botelho Sougey
Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva
Prof. Dr. Hildo Rocha Cisne de Azevedo Filho
Prof. Dr. Hilton Justino da Silva
Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira
Prof.^a Dr.^a Kátia Karina do Monte Silva
Prof.^a Dr.^a Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença
Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior
Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Prof.^a Dr.^a Maria Lúcia de Bustamente Simas
Prof.^a Dr.^a Maria Lúcia Gurgel da Costa
Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins
Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho
Prof.^a Dr.^a Paula Rejane Beserra Diniz
Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho
Prof. Dr. Raul Manhães de Castro
Prof.^a Dr.^a Sandra Lopes de Souza
Prof.^a Dr.^a Sílvia Regina de Arruda Moraes

“O odor é uma palavra, o perfume é a literatura”

(Jean-Claude Ellena)

Aos meus queridos pais, **Oswaldo Carvalho e Silva** (*in memoriam*) e **Maria de Amorim Silva**, pelos esforços incontáveis dedicados à minha formação e pelo estímulo e carinho com que sempre me contemplaram.

À minha amada esposa **Adriana** e ao meu filho **Lucas**, pela compreensão de minha ausência do convívio familiar, durante a elaboração desta tese.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar o meu caminho, estar presente em todos os momentos de minha vida e me dar forças para nunca desistir;

Ao Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, pelo incentivo, paciência e abnegação com que auxiliou e orientou esta pesquisa;

Às Dr.^{as} Maria Lúcia Brito Ferreira, Solange Dornelas Mesquita, Adélia Maria de M. Henriques-Souza e Maria Íris de Moraes Machado, preceptoras da Residência Médica em Neurologia, pela minha formação profissional;

Ao Prof. Dr. Edgard Raffaelli Júnior (*in memoriam*), grande mestre e amigo, que me encorajou a estudar a associação entre cefaleia e odor;

Ao Prof. Dr. Viriato Campelo, docente e coordenador do Programa de Mestrado em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí (UFPI), pela motivação para cursar duas disciplinas no seu programa de pós-graduação;

Ao Dr. Kelson James Almeida, pela cordialidade e auxílio na busca incansável de referências bibliográficas para esta pesquisa;

Às Dr.^{as} Ema Pereira Nasi e Kamila Maria de Holanda Sousa, farmacêuticas responsáveis pela manipulação do perfume utilizado nesta pesquisa, pela colaboração e empenho ao longo da estimulação olfatória;

À Dr.^a Laís Guimarães Vieira, pela inestimável orientação bioestatística desta tese, pelo estímulo em tornar-me um pesquisador e pela amizade sincera, nesta duradoura convivência;

Ao Prof. Domingos Dias Pereira, culto em língua portuguesa, pela estima e correção estilístico-gramatical desta tese;

Aos meus sogros, Manoel e Carmen, pelo carinho e hospitalidade que sempre me dispensaram;

Aos estudantes de medicina Anderson Batista Rodrigues (UFPI), Dandara Coelho Cavalcante (UFPI) e Pedro Henrique Piauilino Benvindo Ferreira (FACID DeVry), pela imponente e valiosa colaboração na coleta dos dados;

A todos os estudantes do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas/Universidade Estadual do Piauí (FACIME/UESPI) que compuseram a casuística apresentada;

A todos os professores e funcionários da FACIME/UESPI, pela cooperação na coleta dos dados;

A todos os integrantes do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco por, direta ou indiretamente, terem contribuído para a realização desta pesquisa.

RESUMO

SILVA-NÉTO, R.P. Modelo experimental de diferenciação por odores entre migrânea e outras cefaleias primárias. 2016. 93 f. Tese (Doutorado em Neurologia). Universidade Federal de Pernambuco. Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença.

Cefaleias primárias são decorrentes de disfunção cerebral e incluem migrânea, cefaleia do tipo tensional, cefaleias trigêmino-autonômicas e outras. Diversos fatores podem desencadear crises de cefaleia, mas os odores, especialmente o perfume, estão associados à migrânea. **Objetivos:** Caracterizar a estimulação olfatória como fator desencadeante de crises de cefaleia e de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias. **Sujeitos e Métodos:** O estudo foi prospectivo, experimental, randomizado com comparação de grupos, realizado no período de março a junho de 2015. Foram convidados 158 voluntários (73 homens e 85 mulheres) diagnosticados com cefaleias primárias, de acordo com os critérios da *International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version)* (ICHD-3 β). O estudo foi realizado por dois examinadores; atribuiu-se ao primeiro, diagnosticar a presença e o tipo de cefaleia primária, enquanto o segundo foi responsável pela exposição dos voluntários ao odor e pelo registro dos efeitos dessa exposição. **Resultados:** Dos 158 voluntários com cefaleia, houve 72 (45,6%) casos de migrânea e 86 (54,4%) com outras cefaleias primárias. Dos 72 migranosos, 53 (73,6%) eram mulheres e 19 (26,4%), homens e dos 86 casos de outras cefaleias primárias, 32 (37,2%) eram mulheres e 54 (62,8%), homens. A idade dos voluntários com migrânea e com outras cefaleias primárias foi, respectivamente, $22,5 \pm 3,10$ e $22,9 \pm 3,10$ anos. Essas diferenças não foram significantes ($t_{\text{médias}}=0,666$; $p=0,566$). Nos dois grupos, houve diferença nas características da cefaleia ($\chi^2=4,132$; $p=0,046$). O odor desencadeou cefaleia (25/72; 34,7%) e náusea (5/72; 6,9%) apenas nos voluntários com migrânea, correspondendo a 19,0% (30/158) da amostra e em nenhum com outras cefaleias primárias ($\chi^2=43,78$; $p<0,001$). A cefaleia ocorreu mais frequentemente associada à náusea ($p=0,146$) e de localização bilateral ($p=0,002$) nos migranosos que apresentaram cefaleia desencadeada por odor. A cefaleia foi desencadeada após $118,0 \pm 24,6$ min e a náusea após $72,8 \pm 84,7$ min da exposição ao odor. **Conclusões:** O odor desencadeou crises de cefaleia ou náusea apenas nos pacientes com migrânea. Portanto, cefaleia desencadeada por odores poderá ser considerada um fator de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias e esse gatilho parece muito específico da migrânea.

Palavras-chave: Cefaleias primárias. Migrânea. Fatores desencadeantes. Odores. Osmofobia.

ABSTRACT

SILVA-NÉTO, R.P. Experimental model of differentiation by odors between migraine and other primary headaches. 2016. 93 p. Thesis (Doctorate in Neurology). Federal University of Pernambuco. Doctorate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Science. Advisor: Professor Marcelo Moraes Valença.

Primary headaches are due to brain dysfunction and include migraine, tension-type headache, trigeminal autonomic cephalalgias and others. Several factors can trigger headache attacks, but odors, especially perfume, are associated with migraine. **Objectives:** To characterize the olfactory stimulation as a trigger of headaches and differentiation of crises between migraine and other primary headaches. **Subjects and Method:** The study was prospective, experimental, randomized with comparison of groups and conducted from March to June 2015. One hundred fifty-eight volunteers (73 men and 85 women) were diagnosed with primary headaches, according to criteria of the International Classification of Headache Disorders, third edition (beta version) (ICHD-3 β). The study was conducted by two examiners and assigned to the first to diagnose the presence and type of primary headache, while the second was responsible for exposing the volunteers to odor and the recording the effects of this exposure. **Results:** Of the 158 volunteers with headache, there were 72 (45.6%) cases of migraine and 86 (54.4%) with other primary headaches. Of the 72 migraineurs, 53 (73.6%) were female and 19 (26.4%) male and 86 cases of other primary headaches, 32 (37.2%) were female and 54 (62.8%) male. The age of subjects with migraine and other primary headache was, respectively, 22.5 ± 3.10 and 22.9 ± 3.10 years. These differences were not significant ($t_{\text{mean}}=0.666$; $p=0.566$). In both groups, there were differences in headache characteristics ($\chi^2=4.132$; $p=0.046$). Headache attacks (25/72; 34.7%) and nausea (5/72; 6.9%) were triggered only in subjects with migraine, corresponding to 19.0% (30/158) of the sample, but in no with other primary headaches ($\chi^2=43.78$; $p<0.001$). Headache occurred more often associated with nausea ($p=0.146$) and bilateral location ($p=0.002$) in migraineurs who had headache triggered by odor. Headache was triggered after 118.0 ± 24.6 min and nausea after 72.8 ± 84.7 min of exposure to odor. **Conclusions:** The odor triggered headache attacks or nausea only in migraineurs. Therefore, headache triggered by odors may be considered a factor of differentiation between migraine and other primary headaches and this trigger seems very specific of migraine.

Keywords: Primary headaches. Migraine. Triggers. Odors. Osmophobia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da literatura

Tabela 1 – Cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea	28
Tabela 2 – Principais substâncias odorantes desencadeadoras de cefaleia em pacientes com migrânea.....	28
Tabela 3 – Prevalência de osmofobia durante a crise de cefaleia em pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional	33
Tabela 4 – Prevalência de osmofobia intercrise em pacientes com migrânea.....	34
Figura 1 – Interação do odor com o sistema trigêmeino-vascular	31

Sujeitos e métodos

Tabela 1 – Fórmula do perfume utilizado na pesquisa.....	44
Figura 1 – Plano de estratificação amostral.....	41
Figura 2 – Protótipo do equipamento constituído por máscara facial e recipiente para perfume utilizado na estimulação olfatória	45

Artigo

Tabela 1 – Distribuição dos diagnósticos estabelecidos para 158 voluntários com cefaleia....	53
Tabela 2 – Distribuição das características dos diagnósticos estabelecidos para 158 voluntários com cefaleia.....	55
Tabela 3 – Distribuição das características da migrânea de 72 migranosos, segundo presença de cefaleia desencadeada por odores	57

Tabela 4 – Distribuição da média e mediana dos tempos decorridos para desencadeamento de cefaleia ou náusea por odores de 30 migranosos com positividade à estimulação olfatória	59
Figura 1 – Distribuição de frequência, média e mediana dos tempos para desencadeamento de cefaleia e sintomas associados de 30 migranosos.....	58
Gráfico 1 – Distribuição de frequência de cefaleia, após estimulação olfatória, segundo diagnóstico de 72 voluntários com migrânea e 86 com outras cefaleias primárias	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a.C.	antes de Cristo
AIQ	amplitude interquartílica
BASCD	<i>British Association for the Study of Community Dentistry</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
cAMP	monofosfato de adenosina cíclico
CDO	cefaleia desencadeada por odores
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGRP	peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina
CTT	cefaleia do tipo tensional
d.C.	depois de Cristo
EPM	erro padrão da média
FACIME	Faculdade de Ciências Médicas
GLP	gás liquefeito de petróleo
ICHD-2	<i>International Classification of Headache Disorders, Second Edition</i>
ICHD-3 β	<i>International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version)</i>
min	minuto
q.s.p.	quantidade suficiente para
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRPA1	<i>transient receptor potential ankyrin 1</i>
UESPI	Universidade Estadual do Piauí

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
3	HIPÓTESE	36
4	OBJETIVOS	37
4.1	OBJETIVO GERAL	37
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
5	SUJEITOS E MÉTODOS	38
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	38
	<i>Tipo de estudo</i>	38
	<i>Local de estudo</i>	38
	<i>População de estudo</i>	38
	<i>Critérios de inclusão</i>	38
	<i>Critérios de exclusão</i>	39
5.2	TAMANHO AMOSTRAL	39
	<i>Cálculo do tamanho amostral</i>	40
5.3	VARIÁVEIS	41
5.4	COLETA DE DADOS.....	41
	<i>Distribuição dos sujeitos</i>	43
	<i>Procedimento de estimulação olfatória</i>	43
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	45
6	RESULTADOS	46
6.1	ARTIGO 1 – CEFALIA DESENCADEADA POR ODORES PODE SER CONSIDERADA UM FATOR DE DIFERENCIAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E OUTRAS CEFALIAS PRIMÁRIAS? (*).....	46
7	CONCLUSÕES	65

REFERÊNCIAS	66
ANEXO A – CARTA DE ALERGÊNICOS DA FRAGRÂNCIA TESTADA	75
ANEXO B – APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA.....	76
APÊNDICE A – CRONOGRAMA.....	78
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	79
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO PARA SELEÇÃO DA AMOSTRA	81
APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO PARA ESTIMULAÇÃO OLFATÓRIA	82
APÊNDICE E – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CEPHALALGIA	83

1 INTRODUÇÃO

As cefaleias são a principal queixa em neurologia. De acordo com a *International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version)* (ICHD-3 β), elas são classificadas em primárias, quando originárias do próprio cérebro e decorrentes de uma disfunção puramente bioquímica, sem qualquer lesão estrutural; e secundárias, quando decorrentes de inúmeras doenças orgânicas (IHS, 2013).

Dessa classificação, sabe-se que as cefaleias primárias correspondem a 90,0% das cefaleias e estão distribuídas em quatro grupos: (1) migrânea; (2) cefaleia do tipo tensional (CTT); (3) cefaleias trigêmeino-autonômicas; e (4) outras cefaleias primárias (cefaleia primária da tosse, cefaleia primária do exercício, cefaleia primária da atividade sexual, cefaleia em trovoadas primária, cefaleia por estímulo frio, cefaleia por pressão externa, cefaleia primária em facada, cefaleia numular, cefaleia hípica e cefaleia persistente e diária desde o início) (IHS, 2013).

A migrânea, apesar de não ser a cefaleia primária mais frequente, é a que apresenta o maior impacto social, com uma prevalência, no Brasil, de 15,2% (QUEIROZ *et al.*, 2009). Ela é definida como uma reação neurovascular anormal que ocorre num organismo geneticamente vulnerável. Exterioriza-se, clinicamente, por episódios recorrentes de cefaleia e manifestações associadas dependentes de fatores desencadeantes (SANVITO; MONZILLO, 2001).

De acordo com a ICHD-3 β , essas manifestações associadas à cefaleia incluem náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia e integram os critérios diagnósticos de migrânea (IHS, 2013). A osmofobia, definida como uma intolerância aos odores, não faz parte, ainda, desses critérios, apesar de estar, frequentemente, associada à cefaleia migranosa (ROCHA-FILHO *et al.*, 2015a; ROCHA-FILHO *et al.*, 2015b; SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b; SILVA-NÉTO, 2012b; SILVA-NÉTO; ALMEIDA; VALENÇA, 2011; SAISU *et al.*, 2011; ALLAIS *et al.*, 2010; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; MARTINS; GOLVEIA; PARREIRA, 2006).

Além da migrânea, outras cefaleias primárias manifestam osmofobia durante as crises, especialmente CTT (ROCHA-FILHO *et al.*, 2015a; ROCHA-FILHO *et al.*, 2015b; SILVA-

NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b; SAISU *et al.*, 2011; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; DE CARLO *et al.*, 2010; CORLETTO *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2005; RAIELI *et al.*, 2005; KELMAN, 2004a; KELMAN, 2004b; ARDILA; SANCHEZ, 1988). Contudo, esta queixa pode estar presente no período livre de dor, exclusivamente, em pacientes com migrânea (SILVA-NÉTO, 2016; SILVA-NÉTO, 2015; SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; DEMARQUAY *et al.*, 2006). A literatura é escassa quanto à atuação dos odores nas cefaleias secundárias (VIARO *et al.*, 2009).

As crises de migrânea podem ser desencadeadas por diversos fatores identificáveis e, na maioria das vezes, múltiplos para um mesmo paciente. Dentre eles, são referidos, mais frequentemente, estresse, alterações hormonais, privação ou excesso de sono, jejum prolongado, ingestão de determinados alimentos ou bebida alcoólica e esforço físico (ANDRESS-ROTHROCK; KING; ROTHROCK, 2010; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; FUKUI *et al.*, 2008; KELMAN, 2007; KARLI *et al.*, 2005; SPIERINGS; RANKE; HONKOOP, 2001). Além desses fatores, os estímulos sensoriais, como luminosidade, barulho e odor podem, também, desencadear cefaleia (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; FRIEDMAN; DE VER DYE, 2009; ZANCHIN *et al.*, 2007; MARTINS; GOLVEIA; PARREIRA, 2006; KELMAN, 2004b; IERUSALIMSCHY; MOREIRA FILHO, 2002; SCHARF; TURK; MARCUS, 1995; RAFFAELLI JR; MARTINS; D'ÁGUA FILHO, 1986).

Os odores deflagram crises de migrânea, mesmo em baixas concentrações e, muitas vezes, bem tolerados pela população geral. Dentre os odores, o perfume é o que mais comumente ocasiona cefaleia, em particular, o de origem floral (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; IERUSALIMSCHY; MOREIRA FILHO, 2002).

Muitos estudos comprovam que o desencadeamento da cefaleia por odores ocorre tão somente em pacientes com migrânea e varia de 28,8% a 70,0% (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; IERUSALIMSCHY; MOREIRA FILHO, 2002; TEKLE-HAIMANOT *et al.*, 1995). Esses achados confirmam que os odores servem para diferenciar migrânea de CTT (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; ZANCHIN *et al.*, 2007).

Apesar da relevância do desencadeamento de cefaleia por odores em pacientes com migrânea, até o momento, nenhum estudo experimental foi realizado com o fim de se avaliar a acurácia do diagnóstico diferencial entre migrânea e as outras cefaleias primárias e o tempo de surgimento da cefaleia após exposição do paciente ao odor.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Anatomia e fisiologia do sistema olfatório

O órgão responsável pela olfação é o nariz, uma estrutura muscular e cartilaginosa, que contém em seu interior as fossas nasais, nas quais se localiza o epitélio olfatório (ROCHA *et al.*, 2002; BENIGNUS; PRAH, 1982). Nesse epitélio, estão as células de sustentação e as sensoriais (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; HUNGRIA, 1995).

As células de sustentação são responsáveis pela produção de muco, o qual contém imunoglobulinas A e M, lisozima, lactoferrina e proteínas de ligação (BENIGNUS; PRAH, 1982). Essas últimas interagem com as moléculas odorantes e fazem seu transporte aos receptores olfatórios, bem como atuam na ligação com os receptores localizados nas células sensoriais (MOREIRA; PAES, 2003).

Nas células sensoriais, numa área de 10 cm², localizam-se os receptores químicos olfatórios ou quimiorreceptores. Tais receptores são neurônios do tipo bipolar, que possuem um dendrito espesso e curto e terminações nervosas em forma de bastonete. Seus prolongamentos axônicos amielínicos são as próprias fibras aferentes de primeira ordem, que vão formar o primeiro nervo craniano, o olfatório (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003; HUNGRIA, 1995).

As fibras desse nervo atravessam a lâmina crivosa do osso etmoide e fazem sinapse no bulbo olfatório, na superfície inferior do lobo frontal, principalmente, com as células mitrais – neurônios de segunda ordem, os quais formarão os glomérulos olfatórios (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003; ROCHA *et al.*, 2002; HUNGRIA, 1995; BENIGNUS; PRAH, 1982).

Os axônios das células mitrais projetam-se nas estrias olfatórias lateral e medial. Os axônios que seguem pela estria lateral vão para o córtex olfatório primário na área pré-piriforme. Daí, dirigem-se para a área olfatória de associação, a área entorrinal, na qual é realizada a interpretação do olfato. Os axônios que seguem pela estria medial dirigem-se às porções ântero-

inferior do corpo caloso e do septo, localizadas adiante da comissura anterior. Essas projeções são totalmente homolaterais. Disso decorre que as informações olfatórias são integradas através da comissura anterior (SJÖSTRAND *et al.*, 2010; BENIGNUS; PRAH, 1982; DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003).

Sabe-se que a mucosa olfatória é innervada pelo nervo olfatório, responsável pela percepção dos odores, bem como por terminações nociceptivas do nervo trigêmeo, responsável pelas respostas reflexas de proteção dos sistemas olfatório e respiratório. Consequentemente, substâncias odorantes que provocam irritação, como, por exemplo, acetona, cloro e pimenta, ao estimularem essas terminações nociceptivas, evocam respostas reflexas, como espirro, lacrimejamento e inibição temporária do movimento inspiratório, derivadas da sensação desagradável (SJÖSTRAND *et al.*, 2010; DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; SAVIC *et al.*, 2000; HUNGRIA, 1995).

Além dos sistemas olfatório e trigeminal, há um terceiro processamento dos odores, os ferormônios, ou seja, ecto-hormônios que atuam como mensageiros químicos, liberados no meio ambiente, ativadores de respostas comportamentais e fisiológicas em indivíduos da mesma espécie. Essa estimulação decorre do fato das fibras olfatórias, relacionadas aos ferormônios, enviarem projeções ao neocórtex para o processamento consciente do odor, como também para o sistema límbico, para o processamento emocional (GRAMMER; FINK; NEAVE, 2005). Embora os três sistemas tenham sua origem na mucosa nasal, as regiões do cérebro ativadas pelos respectivos sinais odoríferos são inteiramente diferentes (SJÖSTRAND *et al.*, 2010; GRAMMER; FINK; NEAVE, 2005; SAVIC *et al.*, 2000; ZALD; PARDO, 2000).

Quanto à fisiologia, as moléculas odorantes, ao serem inspiradas, interagem com as proteínas de ligação, presentes no muco, sintetizadas pelas células de sustentação. A partir dessa interação, ocorre o transporte das substâncias odorantes aos receptores olfatórios localizados nas células sensoriais. Dentre as proteínas de ligação, a proteína G é responsável pela ativação da enzima adenilciclase, do que deriva o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), considerado segundo mensageiro. O cAMP liga-se aos canais de sódio, os quais abrem canais de cálcio, gerando potenciais de ação que se propagam até o bulbo olfatório (BREER, 2003; DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003).

No bulbo olfatório, esses potenciais de ação são direcionados a uma área específica do córtex cerebral, o centro olfatório. Nessa área, localizam-se o córtex piriforme, responsável pela discriminação dos odores; o tubérculo olfatório; e as áreas límbicas, responsáveis pela memória olfatória afetiva de experiências anteriores (SJÖSTRAND *et al.*, 2010; BREER, 2008; MOREIRA; PAES, 2003).

É importante ressaltar que a discriminação dos odores, além de depender da ativação do córtex piriforme, é função da adsorção seletiva da molécula odorante sobre o receptor olfatório, processo diretamente relacionado à estrutura química dessa molécula, enquanto a intensidade da discriminação depende da sua concentração (MOREIRA; PAES, 2003).

As sensações do olfato resultam, assim, da interação entre a substância odorante e o quimiorreceptor, bem como da geração de impulsos nervosos. Quanto ao início do processo, apesar da existência de, aproximadamente, duas mil substâncias para as quais há percepção olfatória e de milhares de receptores, cada receptor responde a apenas um grupo específico de odorantes, denominados odorantes primários, porque o sistema olfatório detecta a sensação de um único odor a cada vez (BREER, 2008; MOREIRA; PAES, 2003).

A mucosa olfatória é tão sensível que poucas moléculas odorantes são suficientes para estimulá-la, produzindo a respectiva sensação de odor. Essa sensação é tão mais intensa quanto maior a concentração da substância odorante, devido à maior quantidade de receptores estimulados (LAPID *et al.*, 2009), desde que essas substâncias tenham caráter volátil, para conseguirem se difundir pela camada de muco (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003). No entanto, para que haja identificação da diferença de odores, é necessária a variação de 30,0% na concentração da substância odorante (BREER, 2008; MOREIRA; PAES, 2003).

Habitualmente, a maioria dos indivíduos identifica, concomitantemente, entre duas a cinco substâncias odorantes. Contudo, algumas anormalidades do olfato são conhecidas, dentre as quais estão: *anosmia* – ausência do sentido do olfato; *hiposmia* e *hiperosmia* – respectivamente, diminuição e aumento da sensibilidade olfatória; *disosmia* ou *parosmia* – distorção e interpretação errônea de uma sensação olfatória; *fantosmia* ou *alucinação olfatória* – sensação de odores que não existem; e *agnosia olfatória* – incapacidade em verbalizar a classificação,

identificação ou constatação de um aroma (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003; HUNGRIA, 1995).

Anosmia ou hiposmia podem ser irreversíveis, quando decorrentes do envelhecimento (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003; HUNGRIA, 1995); de fratura da base do crânio associada à laceração dos filetes nervosos na lâmina crivosa do etmoide (DEMARQUAY; RYVLIN; ROYET, 2007); tumor cerebral, como meningioma da goteira olfatória (WELGE-LUESSEN *et al.*, 2001); doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson e doença de Alzheimer (TAKEDA *et al.*, 2010; DEMARQUAY; RYVLIN; ROYET, 2007; HAWKES, 2006); e desordens metabólicas hereditárias, como displasia fibrosa (ZABALZA ESTÉVEZ; PAGOLA VILLAR; ALDALUR ARRIGORRIALDE, 2009). Todavia, são tratáveis quando decorrentes de desnutrição, rinosinusite crônica, resfriado prolongado (JIANG *et al.*, 2008) e exposição aguda a determinadas drogas, como ácido barbitúrico (HEISER *et al.*, 2010) e topiramato (GHANIZADEH, 2009).

A hiperosmia pode ser causada pelo uso de drogas, como o metotrexato (ZARGARI, 2006). Entretanto, sua ocorrência é comumente influenciada por alterações hormonais. Nas mulheres, há um pico acentuado da sensibilidade aos odores durante ovulação (WATANABE; UMEZU; KURAHASHI, 2002), período menstrual (DEMARCO; ANSELMO-LIMA, 2003; MOREIRA; PAES, 2003; HUNGRIA, 1995) e gestação (NORDIN; BROMAN; WULFF, 2005; NORDIN *et al.*, 2004). No período gestacional, as anormalidades olfatórias são mais frequentes no primeiro trimestre e podem consistir em osmofobia (KÖLBE *et al.*, 2001; CANTONI *et al.*, 1999), disosmia ou fantosmia (NORDIN *et al.*, 2004).

Disosmia é também relatada após ingestão de drogas, como metoxipsoraleno (VERNASSIÈRE *et al.*, 2006) e pirazinamida (EL AÏDLI *et al.*, 2009), mas também em distúrbios neurológicos, como na esclerose múltipla (DEMARQUAY; RYVLIN; ROYET, 2007), enquanto que a fantosmia pode ocorrer na epilepsia do lobo temporal mesial (DEMARQUAY; RYVLIN; ROYET, 2007).

Além dessas alterações, existe a *osmofobia*, uma anormalidade do olfato, que consiste na aversão ou intolerância aos odores, até mesmo aos agradáveis. A osmofobia tem sido muito estudada devido às evidências de sua associação com as cefaleias primárias (ROCHA-FILHO *et*

al., 2015; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; PORTA-ETESSAN *et al.*, 2009; CORLETTO *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2005; RAIELI *et al.*, 2005; KELMAN, 2004a; KELMAN, 2004b).

Resumindo os conhecimentos da anatomia e da fisiologia do sistema olfatório, pode-se afirmar que, de modo geral, os odores são sensações resultantes da interação de moléculas químicas orgânicas ou minerais, voláteis, dotadas de propriedades físico-químicas distintas, com o sistema olfatório de um indivíduo, originando impulsos que são transmitidos ao cérebro (LACEY; SCHIRMER; LISBOA, 2008; BELLI FILHO, 2007).

Cumprido, então, discorrer sobre as características das substâncias odorantes, para permear as evidências das relações entre tais substâncias e a osmofobia e sua capacidade de deflagrar cefaleia nos pacientes com cefaleias primárias.

Substâncias odorantes

Na natureza, as substâncias podem ser classificadas quanto à capacidade de provocar percepções olfatórias. Quaisquer substâncias que induzam à sensação do odor são denominadas odorantes, diferindo das inodoras, quando não conferem odor (SILVA-NÉTO, 2013b; SILVA-NÉTO, 2012a; MOREIRA; PAES, 2003).

As substâncias odorantes podem ser categorizadas com base na sua composição química, mas é uma tarefa difícil. Essa dificuldade resultou em uma classificação em função dos odores primários, descritos em número de sete: *cânfora*, extraído da casca da canforeira; *almíscar*, retirado da glândula de cheiro do ruminante almiscareiro; *floral*, odor de flores em geral; *hortelã*, odor das folhas de hortelã e menta, quando maceradas; *etéreo*, odor dos anestésicos, como éter e clorofórmio; *acre* ou *azedo*, odor de ácidos voláteis em geral; e *pútrido* ou *fétido*, cheiro de ovo podre ou de carcaça animal em decomposição (SILVA-NÉTO, 2013b; SILVA-NÉTO, 2012a; ZARZO; STATON, 2006; MOREIRA; PAES, 2003).

Adicionalmente à classificação dos odores primários, três características são empregadas: caráter, intensidade e hedonicidade. O caráter ou qualidade corresponde à tradução do odor como parecido a outro do repertório do indivíduo e é expresso em uma escala nominal de medida. A

intensidade ou concentração equivale à força de percepção do odor. A hedonicidade é definida como a medida da agradabilidade do odor (SCHIRMER *et al.*, 2008), portanto um critério bastante subjetivo devido à sensação olfatória ser individualizada (DALTON, 1997) e depende de estado fisiológico, cultura, hábitos e idade do indivíduo. Por outro lado, quando o odor é julgado agradável (SAISU *et al.*, 2011; ROYET *et al.*, 2001; ROYET *et al.*, 1999), passa a ser denominado aroma, o que favorece sua utilização na perfumaria e na culinária (LACEY; SCHIRMER; LISBOA, 2008).

Outra classificação de substâncias odorantes tem sido utilizada em pesquisas e contempla exclusivamente a frequência com que as pessoas são expostas. Nesse grupo, estão: odores de perfumes, produtos de limpeza, de culinária, derivados de petróleo, inseticidas, além dos odores fétidos, dentre outros (SILVA-NÉTO, 2013b; SILVA-NÉTO, 2012a; SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; ZANCHIN *et al.*, 2007; KELMAN, 2004b; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; KELMAN, 2007).

Os perfumes fazem parte do cotidiano do indivíduo, mas, apesar do uso generalizado, há pouca informação sobre os componentes utilizados na sua fabricação (BRIDGES, 2002). Sabe-se que eles são constituídos de *fragrância*, um odor agradável; *triclosan*, um agente bacteriostático usado como conservante; *dipropilenoglicol*, um derivado do propilenoglicol usado como solvente e fixador; *água deionizada*, a água isenta de íons cátions e ânions para permitir maior estabilidade e durabilidade; e *álcool de cereais*, etanol feito de cereais, como milho ou arroz, usado como veículo.

No que se refere ao caráter organoléptico, as fragrâncias podem ser cítricas, semelhantes ao odor de limão; florais, lembrando odor de flores como jasmim e lavanda; erbários, cujo odor lembra hortelã; frutas, odor de pêssigo; especiarias, reconhecidas como odor de cravo; madeira, cujo odor lembra sândalo; almiscarado, dado o odor de almíscar; e âmbar, semelhante ao odor de incenso (EH, 2004).

Quanto aos produtos de limpeza, aqueles a que as pessoas estão expostas mais frequentemente são sabão, detergente, água sanitária, desinfetante, amaciante de roupas, desodorizador de ambientes, lustra-móveis, ceras, graxas para sapatos etc. Nesses produtos, os odores são decorrentes da associação de agentes ácidos (hipoclorito de sódio e ácido clorídrico) e

alcalinos (hidróxido de sódio e de amônia), além de determinadas fragrâncias de origem floral ou cítrica (QUIRCE; BARRANCO, 2010).

Os derivados de petróleo incluem gasolina, óleo diesel, querosene, gás liquefeito de petróleo (GLP), conhecido popularmente como gás de cozinha. Observe-se que tanto o GLP, uma mistura de propano e butano, hidrocarbonetos inodoros, como a gasolina, também inodora, são adicionados de compostos que lhes conferem odor característico, com a finalidade de segurança à identificação de vazamentos. No GLP, há adição de butil-mercaptana, uma substância sulfurada (SEYHAN *et al.*, 2011). À gasolina, é adicionado éter metil-terciário-butil, o qual, em concentrações superiores a 15,0%, pode provocar cefaleia, náuseas e irritação ocular e nasal (OPIEKUN *et al.*, 2000; NIHLÉN *et al.*, 1998).

Dentre os inseticidas, são utilizados organofosforados, derivados do ácido fosfórico; carbamatos, derivados do ácido carbâmico; e piretroides, obtidos a partir das flores de crisântemo (*Chrysanthemum*), uma planta nativa da Europa e do Norte da África. No entanto, apenas os organofosforados são odorantes, cujo caráter consiste em cheiro forte de alho (TARBAH *et al.*, 2007).

Os produtos utilizados na culinária geralmente apresentam odor agradável, são aromas. Constituem-se de carnes, peixes, azeites, café, temperos, condimentos etc. Dentre os condimentos, merecem atenção a cebola (*Allium cepa*), o alho (*Allium sativum*) e a pimenta (*Piper nigrum*), dada suas difusões na culinária internacional. O odor característico do alho é devido à presença de óleo volátil sulfuroso, a alicina, que é liberado quando as células deste condimento são quebradas (LAAKSO *et al.*, 1989).

Os odores fétidos decorrem das reações de degradação de compostos orgânicos por bactérias, com liberação de elementos químicos, como nitrogênio, enxofre, fósforo, selênio etc. Dentre os compostos orgânicos odorantes, originados da degradação, estão os indóis, reconhecidos como odor de fezes de animais; a butil-mercaptana, que lembra odor de urina e de animais em putrefação; trimetilamina, responsável pelo odor de peixe podre; sulfeto de hidrogênio, que promove o odor de esgoto e ovo podre; sulfeto de bifenila, do que deriva o odor de pneu queimado; e alguns ácidos graxos associados ao odor de suor (SCHIFFMAN; WILLIAMS, 2005; BELLI FILHO; LISBOA; CARMO JÚNIOR, 1998).

Outros odores também são frequentes na vida em sociedade, neles estão incluídos a tinta e a fumaça, especialmente a de cigarro (NAU, 2009). Dentre os componentes da tinta, estão resina, pigmentos, solvente e aditivos. No entanto, apenas os dois últimos são responsáveis pelo odor. Quanto à fumaça de cigarro, existem nela várias substâncias odorantes. Dentre as mais importantes, destacam-se a piridina e a pirazina, ambas geradas por clivagem da nicotina (BAZEMORE; HARRISON; GREENBERG, 2006).

Resumindo os aspectos importantes relativos às substâncias odorantes, a literatura aponta que sua classificação, com base na composição química, é difícil; daí serem desenvolvidas quatro características com as quais é possível padronização da nomenclatura. Assim, admitem-se sete odores primários, as características de caráter, intensidade e hedonicidade, além do critério de frequência de exposição das pessoas a odores como perfumes, produtos de limpeza, de culinária, derivados de petróleo, inseticidas, odores fétidos, dentre outros mais frequentes (SILVA-NÉTO, 2012a).

Esses conhecimentos facilitam a compreensão da estreita relação entre as cefaleias primárias e os odores, visto que a associação com cefaleias secundárias é muito rara. Pode-se afirmar, consoante com a literatura consultada, haver maior ênfase dessa relação com migrânea, quando comparada à CTT ou outras cefaleias primárias (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b).

Relação entre odor e cefaleia na História

É importante ressaltar que desde os primeiros anos da era cristã, é conhecida a relação entre os odores e a migrânea. Naquela época, havia referência sobre esse tema, como, por exemplo, a de Pôncio Pilatos (5 a.C–37 d.C), que teria nascido na Itália e habitado a província romana da Judeia, onde foi o juiz que, de acordo com a Bíblia, condenou Jesus Cristo à morte na cruz. Este personagem era migranoso com crises de cefaleia associada à intensa osmofobia (ZAYAS *et al.*, 2007).

Nos séculos seguintes, surgiram outras citações sobre os odores e as cefaleias. Logo no século II d.C., o célebre médico grego Arateus (120–180), nascido na Capadócia, atualmente,

Turquia, afirmou que o sentido do olfato é alterado durante uma crise de cefaleia (ZANCHIN *et al.*, 2007).

Mais tarde, já no século VII, o médico grego Paulus Aegineta (625–690) ou Paulo de Egina, em seu tratado médico intitulado “*Epitomae medicae libri septem*”, escreveu que existem possíveis fatores desencadeantes de cefaleia, como, por exemplo, os odores fortes (SILVA-NÉTO, 2013a).

Dados históricos mais recentes trazem informações sobre a ação dos odores como gatilho da cefaleia. Relata-se que, no século XIX, o médico neurologista britânico William Richard Gowers (1845–1915) registrou que um estímulo olfatório pode desencadear crises de migrânea (ZANCHIN *et al.*, 2007).

Ação dos odores nas cefaleias primárias

Odor como deflagrador de crises

Vários estudos demonstraram que o desencadeamento da cefaleia por odores ocorre exclusivamente em pacientes com migrânea e varia de 28,8% a 70,0% (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; IERUSALIMSKY; MOREIRA FILHO, 2002; TEKLE-HAIMANOT *et al.*, 1995), conforme apresentado na Tabela 1, mesmo estando esses odores presentes em baixas concentrações, bem toleradas pela população geral (MARTINS; GOLVEIA; PARREIRA, 2006; VERNASSIÈRE *et al.*, 2006; KARLI *et al.*, 2005; KELMAN, 2004b; BELL *et al.*, 1993; RYAN; MORROW; HODGSON, 1988; CULLEN, 1987).

É importante ressaltar que todos esses estudos foram observacionais e o desencadeamento da cefaleia por odores foi constatado através de entrevistas com pacientes migranosos. Não houve, em nenhum deles, qualquer demonstração experimental de que as substâncias odorantes são deflagradoras de crises de migrânea.

Tabela 1 – Cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea

Autores	Frequência	
	n	%
Borini <i>et al.</i> , 2008	57/198	28,8
Fukui <i>et al.</i> , 2008	71/200	35,5
Saisu <i>et al.</i> , 2011	37/80	46,2
Ierasulimschy e Moreira Filho, 2002	56/100	56,0
Sjöstrand <i>et al.</i> , 2010	38/60	63,3
Tekle-Haimanot <i>et al.</i> , 1995	325/465	70,0
Silva-Néto <i>et al.</i> , 2014a	140/200	70,0

Algumas pesquisas contemplaram o detalhamento do tipo de odor, com resultados altamente variáveis em percentuais, mas concordantes em relação ao tipo considerado como gatilho. Em todos esses estudos, o perfume foi o principal odorante responsável pela deflagração das crises de cefaleia (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; KELMAN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2007; KELMAN *et al.*, 2004; IERUSALIMSCHY; MOREIRA FILHO, 2002), conforme se observa na Tabela 2.

Tabela 2 – Principais substâncias odorantes desencadeadoras de cefaleia em pacientes com migrânea

Autores	n	Perfume	Fumaça de cigarro	Alimento	Gasolina	Produtos de limpeza
		%	%	%	%	%
Fukui <i>et al.</i> , 2008	200	30,0	–	7,5	11,0	10,5
Borini <i>et al.</i> , 2008	198	38,9	27,8	–	–	–
Kelman, 2007	1750	43,7	–	–	–	–
Kelman, 2004b	724	45,4	–	–	–	–
Ierasulimschy e Moreira Filho, 2002	100	46,0	22,0	–	32,0	–
De Carlo <i>et al.</i> , 2010	215	54,9	–	45,1	–	–
Saisu <i>et al.</i> , 2011	37	59,0	38,0	–	–	–
Zanchin <i>et al.</i> , 2007	807	63,9	54,8	55,2	–	–
Silva-Néto <i>et al.</i> , 2014a	140	75,7	22,9	15,0	28,6	49,3

A importância do perfume como agente desencadeante de cefaleia em pacientes com migrânea reside no fato dessa substância fazer parte do cotidiano desses pacientes, independente da atividade profissional que possam exercer. Como se pode constatar na Tabela 2, as pesquisas mostraram que o perfume é seguido por outros odorantes, como fumaça de cigarro, derivados de petróleo e produtos de limpeza e de culinária (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; KELMAN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2007; KELMAN *et al.*, 2004; IERUSALIMSKY; MOREIRA FILHO, 2002).

Apesar das evidências de que o odor é gatilho da migrânea, diversos aspectos ainda são controversos ou transcorrem sem explicação, tais como frequência segundo sexo e idade, tipos de odores e hedonicidade, entre outros. Quanto à diferença da frequência dessa associação entre homens e mulheres, um estudo avaliou somente homens migranosos e constatou que 48,0% tiveram crises desencadeadas por odores (LIMA *et al.*, 2011).

Em relação à hedonicidade, os odores desencadeiam crises de cefaleia, independente de serem agradáveis ou desagradáveis (BORINI *et al.*, 2008; BLAU; SOLOMON, 1985). A partir da observação da Tabela 2, nota-se preponderância para o odor agradável, como os aromas utilizados em perfumaria e culinária.

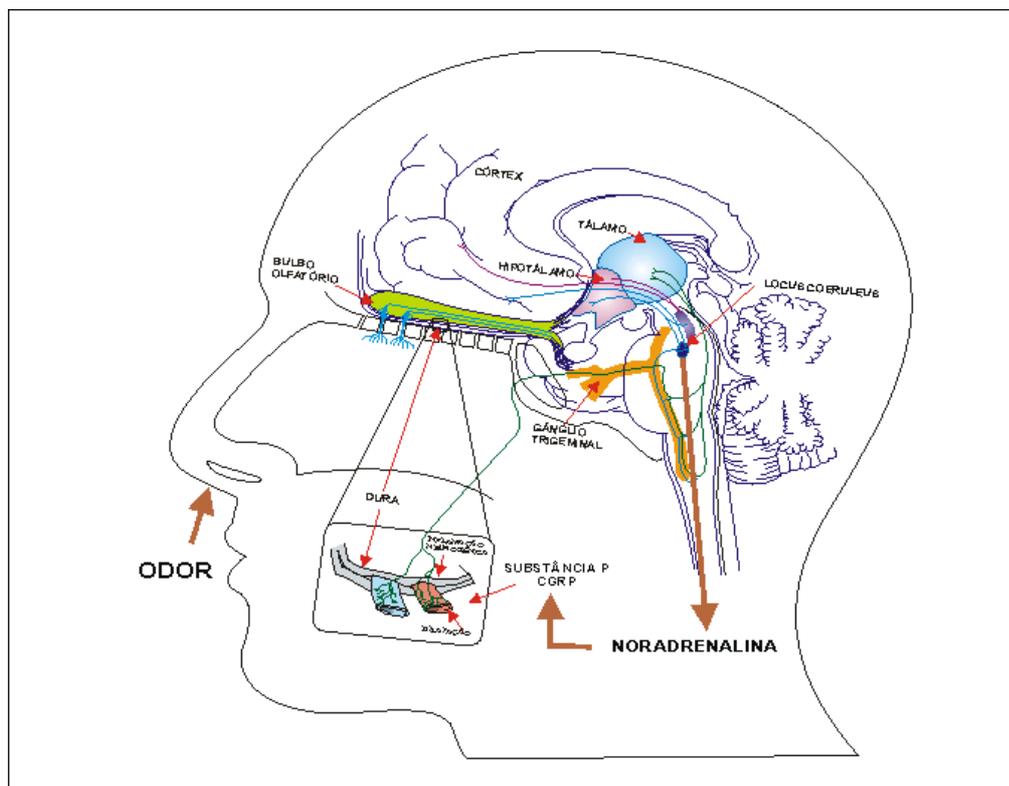
Outro aspecto interessante do detalhamento da relação entre odores e desencadeamento de cefaleia em pacientes com migrânea refere-se ao tempo decorrido entre a exposição ao odor, isolado ou em associação, e o surgimento da dor. Até o momento, apenas dois estudos observacionais foram realizados para a determinação desse tempo (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SJÖSTRAND *et al.*, 2010).

No primeiro estudo, dentre 60 pacientes com migrânea, 63,3% (38/60) deles apresentaram cefaleia desencadeada por odores e, em 68,4% (26/38), a dor surgiu em menos de 20 minutos da sua exposição ao odor (SJÖSTRAND *et al.*, 2010). No segundo estudo, em 70,0% (140/200) dos pacientes com migrânea, após sua exposição ao odor, houve desencadeamento de cefaleia em 25 minutos. Em 50,0% desses pacientes, o tempo foi de 10 minutos (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a).

O mecanismo de deflagração da cefaleia por odores ainda é desconhecido. No entanto, um estudo realizado com ressonância magnética funcional em 20 pacientes com migrânea e 20 indivíduos normais mostrou aumento da atividade do sistema límbico e do tronco cerebral durante os ataques de cefaleia, após estimulação olfatória, apenas nos pacientes com migrânea. Este achado apresenta a forte relação entre o olfato e a via trigêmino-nociceptiva na fisiopatologia da migrânea (STANKEWITZ; MAY, 2011).

Há outra hipótese de que o estímulo olfatório excita o *locus caeruleus* em pacientes com migrânea e promove a liberação de noradrenalina. Em consequência, há liberação de duas substâncias inflamatórias e potentes vasodilatadoras, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), que desencadeiam o fenômeno doloroso (Figura 1) (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SILVA-NÉTO, 2013b; RAFFAELLI JR; SILVA-NÉTO; ROESLER, 2005).

Figura 1 – Interação do odor com o sistema trigêmino-vascular



Estudos recentes têm demonstrado que a inalação de determinados odores pode causar cefaleia intensa através da estimulação do receptor potencial transitório de anquirina 1 (TRPA1), um canal de cátions não seletivo expresso em neurônios sensoriais, e da ativação do sistema trigeminovascular. Consequentemente, há respostas nociceptivas e liberação de CGRP dos terminais do nervo trigêmeo na dura-máter. Além disso, a estimulação TRPA1 pode ativar nociceptores durais e levar à sensibilização central e alodinia cutânea (EDELMAYER *et al.*, 2012; NASSINI *et al.*, 2012).

Os achados de que os odores são um gatilho específico para migrânea e servem para diferenciá-la de CTT (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; ZANCHIN *et al.*, 2007; SPIERINGS; RANKE; HONKOOP, 2001) ainda não motivaram sua inclusão como critério diagnóstico (SELEKLER *et al.*, 2004). No entanto, no apêndice da *International Classification of Headache Disorders, Second Edition (ICHD-2)* (IHS, 2004), a osmofobia foi proposta como um critério adicional para o diagnóstico de migrânea, entre os sintomas que acompanham a cefaleia (ZANCHIN *et al.*, 2007).

Osmofobia durante as crises

Uma vez consolidada a evidência de que os odores podem desencadear crises de migrânea, as pesquisas buscaram maior detalhamento quanto a sua ação durante a crise e período intercrise, porque esse conhecimento poderia auxiliar na explicação do fenômeno da osmofobia.

A osmofobia está relacionada com as cefaleias primárias (ROCHA-FILHO *et al.*, 2015a; ROCHA-FILHO *et al.*, 2015b; SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b; SILVA-NÉTO, 2012a; SILVA-NÉTO; ALMEIDA; VALENÇA, 2011; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; PORTA-ETESSAN *et al.*, 2009; CORLETTI *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2005; RAIELI *et al.*, 2005; KELMAN, 2004a; KELMAN, 2004b). O primeiro e único estudo para investigação da relação dos odores com as diferentes formas de cefaleias primárias incluiu 775 pacientes, sendo 569 com migrânea, 135 com CTT, 44 com cefaleia em salvas, 2 com hemicrania paroxística crônica e 25 com outras cefaleias primárias (12 com cefaleia primária em facada, 2 com cefaleia primária da tosse, 3 com cefaleia do esforço físico, 2 com cefaleia primária associada à atividade sexual, 3 com cefaleia hipócnica, 2

com cefaleia em trovoada e 1 com hemicrania contínua). Osmofobia esteve presente durante as crises em 42,3% (241/569) dos pacientes com migrânea e em 6,8% (3/44) daqueles com cefaleia em salvas, mas esteve ausente nos 135 pacientes com CTT e nos 25 com outras cefaleias (ZANCHIN *et al.*, 2005).

Pesquisa realizada em 12 cidades de cinco países da América Latina permitiu identificar osmofobia em 48,0% dos pacientes migranosos adultos (MORILLO *et al.*, 2005). No entanto, um estudo incluindo 96 pacientes migranosos, com idade entre 6 e 18 anos, demonstrou esse sintoma num percentual de 20,0% (RAIELI *et al.*, 2005), a indicar que a osmofobia não é prerrogativa de adultos.

Em 1985, em um dos primeiros estudos sobre a ocorrência de osmofobia durante a crise migranosa, 50,0% dos 50 pacientes responderam positivamente (BLAU; SOLOMON, 1985). Outro estudo determinou que 24,7% dos 673 pacientes tinham osmofobia durante as crises de migrânea, a qual pôde ser ainda classificada como ocasional por 12,5%, frequente por 7,0% e, muito frequente, por 5,2% dos migranosos (KELMAN, 2004b).

Esse percentual de 24,7% foi pequeno quando comparado aos 81,7% dos 60 pacientes com migrânea, relatando osmofobia para odores agradáveis, como, por exemplo, o perfume, durante as crises (SJÖSTRAND *et al.*, 2010), diferindo dos 80 pacientes, também migranosos, dos quais 63,0% tinham osmofobia, mas para 36,0% havia intolerância aos odores desagradáveis, como, por exemplo, os fétidos (SAISU *et al.*, 2011).

Ao confrontar migrânea com CTT, quatro estudos comprovaram predomínio absoluto de osmofobia durante as crises de cefaleia em pacientes com migrânea (ROCHA-FILHO *et al.*, 2015a; ROCHA-FILHO *et al.*, 2015b; SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b; DE CARLO *et al.*, 2010; CORLETTO *et al.*, 2008). Adicionalmente, em outros três estudos, não ocorreu osmofobia em qualquer paciente com CTT (PORTA-ETESSAN *et al.*, 2009; ZANCHIN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2005), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência de osmofobia durante a crise de cefaleia em pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional

Autores	Migrânea		CTT		Valor de p
	n	%	n	%	
Zanchin <i>et al.</i> , 2005	241/569	42,3	0/135	–	< 0,001
Zanchin <i>et al.</i> , 2007	347/807	43,0	0/198	–	< 0,001
Porta-Etessam <i>et al.</i> , 2009	13/35	37,1	0/23	–	< 0,001
Corletto <i>et al.</i> , 2008	42/167	25,1	9/108	8,3	< 0,05
De Carlo <i>et al.</i> , 2010	215/622	34,6	47/328	14,3	< 0,001
Silva-Néto <i>et al.</i> , 2014b	172/200	86,0	12/200	6,0	< 0,001
Rocha-Filho <i>et al.</i> , 2015a	78/147	53,1	10/87	11,5	< 0,001

Osmofobia no período intercrise

Todos esses estudos despertaram o questionamento da possibilidade de a osmofobia também ser mais frequente no período livre de dor (período intercrise) em pacientes migranosos. Houve a comprovação de que, no período intercrise, esses pacientes apresentam limiar alterado para um estímulo olfatório (PROIETTI *et al.*, 2000; AMERY; WALKENS; VANDENBERGH, 1998; HIRSCH, 1992). Adicionalmente, um estudo determinou a presença de osmofobia intercrise em mulheres com migrânea, somente quando se declararam hipersensíveis aos odores entre os ataques (DEMARQUAY *et al.*, 2008).

Gradativamente, as evidências foram sendo acumuladas. Osmofobia intercrise foi relatada exclusivamente em pacientes com migrânea, quando comparados com controles (SILVA-NÉTO, 2015; SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014b; GROSSER *et al.*, 2000; VINGEN; SAND; STOVNER, 1999). Em investigação sobre percepção olfatória durante o período livre de dor, dentre 20 pacientes com migrânea e 21 controles, a ocorrência de osmofobia no período entre os ataques de cefaleia restringiu-se aos pacientes com migrânea (SNYDER; DRUMMOND, 1997).

Em um estudo que incluiu 74 pacientes com migrânea e 30 controles, a osmofobia intercrise foi observada em 35,1% (26/74) dos migranosos e em nenhum dos controles. Além

disso, houve também associação da osmofobia intercrise com a presença de odores deflagrando cefaleia (DEMARQUAY *et al.*, 2006).

Essa mesma associação foi confirmada em pesquisa compreendendo 60 pacientes com migrânea, dos quais 38 tinham cefaleia desencadeada por odor. Osmofobia intercrise predominou naqueles que tiveram cefaleia desencadeada por odores (84,0% *versus* 13,0%) (SJÖSTRAND *et al.*, 2010). Na Tabela 4, estão apresentados os estudos comparativos de osmofobia intercrise em pacientes com migrânea.

Tabela 4 – Prevalência de osmofobia intercrise em pacientes com migrânea

Autores	Migrânea		Controle		Valor de p
	n	%	n	%	
Demarquay <i>et al.</i> , 2006	26/74	35,1	0/30	–	< 0,001
Sjöstrand <i>et al.</i> , 2010	32/60	53,3	3/22	13,6	< 0,001
Silva-Néto <i>et al.</i> , 2014b	48/200	24,0	0/200	–	< 0,001

São tantas as evidências da associação entre osmofobia e migrânea que já se admite que os pacientes com diagnóstico de CTT associada à osmofobia desenvolverão migrânea mais tarde (CORLETTO *et al.*, 2008). Por outro lado, há estimativa de que 54,3% dos pacientes previamente considerados inclassificáveis receberiam diagnóstico de migrânea, caso a osmofobia integrasse os critérios diagnósticos (DE CARLO *et al.*, 2010).

Osmofobia torna-se pouco sensível, mas muito específica no diagnóstico de migrânea, quando associada isoladamente à cefaleia. No entanto, quando osmofobia está associada à cefaleia e fotofobia ou cefaleia e fonofobia, as sensibilidades e especificidades são, respectivamente, 1,1% e 99,0%; e 1,1% e 98,6% (KELMAN, 2004b).

Diversos autores demonstraram que osmofobia é um sintoma de baixa sensibilidade, mas de alta especificidade, superando a fotofobia ou a fonofobia para o diagnóstico diferencial entre migrânea e CTT, do que derivou a hipótese de incluí-la nos critérios para diagnosticar migrânea (ROCHA-FILHO *et al.*, 2015a; ROCHA-FILHO *et al.*, 2015b; SILVA-NÉTO; PERES;

VALENÇA, 2014b; SILVA-NÉTO, 2012b; SILVA-NÉTO; ALMEIDA; VALENÇA, 2011; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; CORLETTO *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2005).

Considerações finais

A associação entre odores e cefaleia exerce um papel importante na diferenciação entre migrânea e as outras cefaleias primárias. O conhecimento de que o odor desencadeia cefaleia apenas em pacientes com migrânea poderia melhorar a precisão do diagnóstico, em comparação com os critérios atuais.

3 HIPÓTESE

O desencadeamento de cefaleia por odor é um fator de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Caracterizar a estimulação olfatória como fator desencadeante de crises de cefaleia e de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias.

4.2 Objetivos específicos

- a) Identificar a frequência de deflagração de crises de cefaleia após estimulação olfatória, segundo o tipo de cefaleia primária;
- b) Determinar a frequência de deflagração de outros sintomas após estimulação olfatória, segundo o tipo de cefaleia primária;
- c) Estabelecer o tempo de surgimento da cefaleia ou de outros sintomas após estimulação olfatória, conforme o tipo de cefaleia primária.

5 SUJEITOS E MÉTODOS

5.1 Caracterização do estudo

Tipo de estudo

O estudo foi prospectivo, experimental, randomizado e com comparação de grupos e obedeceu a um cronograma pré-estabelecido (Apêndice A).

Local de estudo

O local do estudo foi a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí (FACIME/UESPI), instituição pública de ensino superior, situada na cidade de Teresina, Piauí, Brasil.

População de estudo

Compuseram a população, os 271 estudantes matriculados no curso de medicina, no primeiro período letivo de 2015, distribuídos em doze turmas e que foram convidados a participar desta pesquisa.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os sujeitos que apresentaram todas as características abaixo discriminadas:

- a) Ser estudante do curso de medicina da FACIME/UESPI;
- b) Ter idade entre 18 e 50 anos, independente de sexo;
- c) Ter nacionalidade brasileira;
- d) Concordar em se submeter à anamnese e à estimulação olfatória que integrariam a pesquisa;

- e) Ter diagnóstico de cefaleia primária, firmado pelo pesquisador principal, à época da coleta de dados, segundo os critérios diagnósticos da ICHD-3 β (IHS, 2013).

Critérios de exclusão

Foram excluídos os sujeitos que, no período da pesquisa, apresentaram uma das seguintes características:

- a) Frequência de cefaleia maior ou igual a 15 dias por mês;
- b) Mulheres com cefaleia apenas no período menstrual;
- c) Associação de duas ou mais cefaleias primárias à época da coleta de dados;
- d) Pacientes em uso de profiláticos de qualquer cefaleia primária;
- e) Diagnóstico de cefaleias secundárias à época da coleta de dados;
- f) Cefaleia não classificada à época da coleta de dados;
- g) História de alergia a qualquer um dos componentes do perfume inalado, orientada pela carta de alergênicos fornecida pelo fabricante do perfume, a Lutece Fragrances Indústria e Comércio de Essências e Fragrâncias Ltda (Anexo A);
- h) Presença de doenças associadas ou uso de medicações que comprometessem a olfação;
- i) Gestantes.

5.2 Tamanho amostral

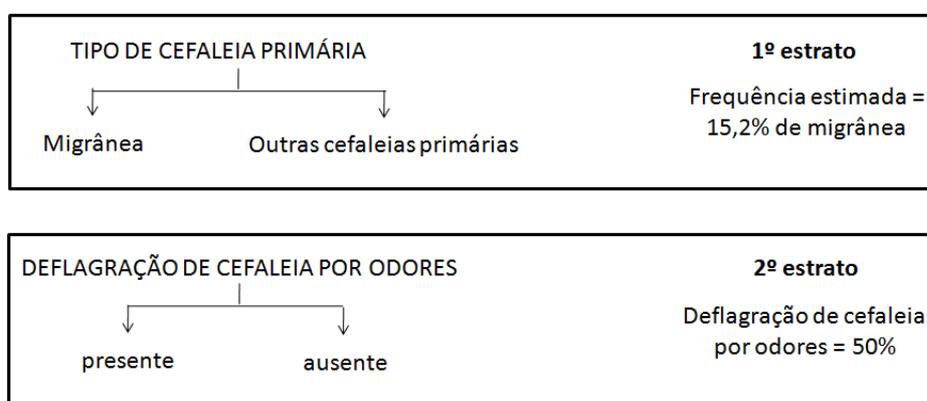
A amostra foi probabilística e estratificada pelo método empregado no *British Association for the Study of Community Dentistry (BASCD)* (PINE; PITTS; NUGENT, 1997) (Figura 1).

O primeiro estrato teve como critério o tipo de cefaleia primária, estabelecendo-se dois grupos, sendo um com diagnóstico de migrânea e outro com diagnóstico de outras cefaleias primárias, admitindo-se frequência de migrânea de 15,2%, com base na literatura consultada

(QUEIROZ *et al.*, 2009). O segundo estrato foi definido a partir da identificação da deflagração de cefaleia por odores.

Foram determinadas como “outras cefaleias primárias”, todas as cefaleias que compõem a primeira parte da ICHD-3 β , excetuando-se a migrânea. Como as cefaleias diárias ou quase diárias não integrariam a pesquisa, foram excluídas desse grupo aquelas que, por definição, ocorrem em 15 ou mais dias por mês. São elas: cefaleia do tipo tensional crônica, hemicrania contínua e cefaleia persistente diária desde o início (IHS-2013).

Figura 1 – Plano de estratificação amostral



Cálculo do tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, foram considerados: prevalência de migrânea igual a 15,2% (QUEIROZ *et al.*, 2009) e prevalência de cefaleia desencadeada por odores igual a 50,0%, a partir da variação referida na literatura de 28,8% a 70,0% em pacientes migranosos (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; BORINI *et al.*, 2008).

Adotando-se a fórmula de Whitley e Ball (2002) para cálculo amostral de diferença de proporções em grupos de mesmo tamanho, assumindo poder de prova igual a 80,0%, com nível de significância igual a 0,05, do que resultou coeficiente de significância e poder de prova ($C_{p;power}$) igual a 7,9, estimou-se tamanho amostral igual a 158 sujeitos.

5.3 Variáveis

As variáveis foram subdivididas em três grupos. No primeiro grupo, foram consideradas as de descrição amostral, incluindo:

- a) Idade, expressa em anos completos;
- b) Sexo, categorizado em masculino ou feminino.

No segundo grupo, foram consideradas as variáveis relacionadas às cefaleias primárias, segundo os critérios diagnósticos da ICHD-3 β (IHS, 2013), incluindo:

- a) Diagnóstico de cefaleia, categorizado em migrânea, com ou sem aura, ou outro tipo de cefaleia primária;
- b) Sintomas associados à cefaleia, categorizados em náusea, vômitos, fotofobia e fonofobia, isolados ou concomitantes, dicotomizados em presente ou ausente.

No terceiro grupo, foram incluídas as variáveis relacionadas ao odor, incluindo:

- a) Efeito deflagrador de cefaleia ou de outros sintomas, categorizado como sim ou não;
- b) Tempo entre a percepção do odor e o desencadeamento de cefaleia ou de outros sintomas, expresso em minutos;

5.4 Coleta de dados

A partir de relações nominais, os estudantes de cada um dos períodos de medicina foram selecionados por meio de tábua de números aleatórios, com reposição para sexo feminino e masculino. Quando um sujeito constante na lista de números aleatórios não preencheu os critérios de inclusão ou declinou de sua participação, foi convidado outro do mesmo sexo cuja ordem no rol de escolhidos correspondia ao número seguinte da lista.

Uma vez preenchidos os critérios de inclusão e exclusão, o sujeito foi convidado a participar da pesquisa, após lhe terem sido explicados os objetivos, o procedimento a que seria

submetido e os possíveis desconfortos que esse procedimento poderia desencadear. Àqueles que concordaram em participar, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

A pesquisa foi realizada por dois pesquisadores. Coube ao primeiro (pesquisador principal), um neurologista com experiência em cefaleias, de acordo com o Questionário para Seleção da Amostra (Apêndice C), realizar entrevista sobre cefaleia com todos os sujeitos que preencheram critérios de inclusão e exclusão. Foi lhes perguntado se haviam apresentado cefaleia nos últimos doze meses. Quando a resposta foi positiva, eles detalharam as características de sua cefaleia, como, por exemplo, idade de início, localização, qualidade, intensidade, frequência e manifestações associadas. Esse pesquisador desconhecia quais sujeitos tinham cefaleia desencadeada por odores. Finalmente, eles foram classificados como cefaleia secundária ou primária. Essa última foi subdividida em migrânea ou outra cefaleia primária.

Todos os sujeitos foram submetidos a uma rigorosa anamnese. Apenas as cefaleias primárias, de acordo com os critérios diagnósticos da ICHD-3 β (IHS, 2013), foram incluídas em nossa pesquisa. Quando os sujeitos não preencheram critérios diagnósticos para migrânea, cefaleia do tipo tensional, cefaleias trigêmeino-autonômicas ou outras cefaleias primárias (cefaleia primária da tosse, cefaleia primária do exercício, cefaleia primária da atividade sexual, cefaleia em trovoada primária, cefaleia por estímulo frio, cefaleia por pressão externa, cefaleia primária em facada, cefaleia numular, cefaleia hipócnica e cefaleia persistente e diária desde o início), eles foram classificados como cefaleias secundárias e excluídos da pesquisa.

Os sujeitos que tiveram diagnóstico de cefaleia primária e se encontravam sem cefaleia por, no mínimo, 48 horas, foram submetidos à estimulação olfatória por um segundo pesquisador, o qual desconhecia o diagnóstico da amostra. Todos os sujeitos inalaram um perfume de origem floral, durante 60 segundos e, após 24 horas, foram contactados por telefone, para identificação do surgimento de cefaleia ou de outros sintomas não dolorosos, como, por exemplo, náusea e/ou vômito, fotofobia ou fonofobia, segundo o Questionário para Estimulação Olfatória (Apêndice D), sob a orientação de um pesquisador previamente treinado pelo pesquisador principal.

Aos sujeitos, coube apenas responderem às perguntas contidas no questionário (Apêndice C) e a nenhum deles foi informado seu diagnóstico ou quais cefaleias seriam desencadeadas por odores.

Distribuição dos sujeitos

Os sujeitos foram distribuídos em dois grupos, de acordo com o diagnóstico de cefaleia primária, sendo:

- a. Grupo I: Sujeitos com diagnóstico de migrânea
- b. Grupo II: Sujeitos com diagnóstico de outra cefaleia primária

Procedimento de estimulação olfatória

A estimulação olfatória foi feita com o perfume, devido esta substância ser comumente referida como deflagradora de crises de cefaleia (SILVA-NÉTO; PERES; VALENÇA, 2014a; SAISU *et al.*, 2011; DE CARLO *et al.*, 2010; BORINI *et al.*, 2008; FUKUI *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; IERUSALIMSCHY; MOREIRA FILHO, 2002) e com a qual, habitualmente, as pessoas têm contato diário.

Este perfume foi preparado em farmácia de manipulação, constituído de uma *fragrância*, odor agravável de origem floral (à base de flores), frutal (aroma de frutas adocicadas) e *gourmand* (fragrâncias doces que lembram um alimento); *triclosan*, um agente bacteriostático usado como conservante; *dipropilenoglicol*, um derivado do propilenoglicol usado como solvente e fixador; *água deionizada*, a água isenta de íons cátions e ânions para permitir maior estabilidade e durabilidade; e *álcool de cereais*, etanol feito de cereais, como milho ou arroz, usado como veículo (Tabela 1).

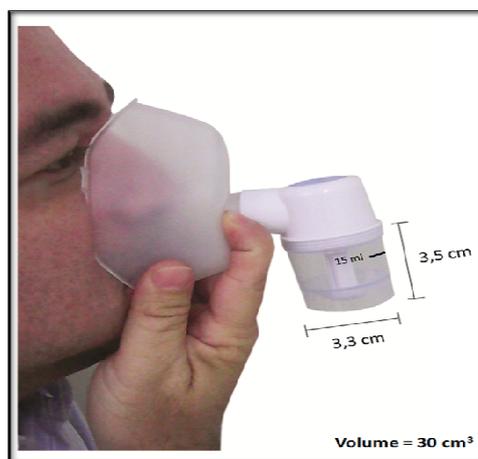
Tabela 1 – Fórmula do perfume utilizado na pesquisa

Composição	Percentual
Fragrância	12,0%
Triclosan	0,1%
Dipropilenoglicol	4,0%
Água deionizada	3,5%
Álcool de cereais	q.s.p.

A quantidade do perfume utilizado na estimulação olfatória foi padronizada em 15 mL, colocada em um recipiente plástico de 30 cm³ de volume, conectado a uma máscara facial (Figura 2). O sujeito assintomático por, no mínimo, 48 horas inalou o perfume durante 60 segundos, com tempo marcado assim que a máscara foi colocada em suas narinas. A partir deste instante, ele foi orientado a informar o desencadeamento de cefaleia ou de outros sintomas não dolorosos, tais como náusea e/ou vômito, fotofobia ou fonofobia e o momento de sua ocorrência.

O momento em que a máscara foi colocada nas narinas do voluntário foi marcado no seu próprio relógio, para uma maior precisão do tempo de latência da dor. O segundo pesquisador comunicou-se com o voluntário, por telefone, após 24 horas e recebeu informações sobre o aparecimento de dor ou outros sintomas e quando eles apareceram.

Figura 2 – Protótipo do equipamento constituído por máscara facial e recipiente para perfume utilizado na estimulação olfatória



Quando o sujeito da pesquisa apresentou um desses sintomas, seja durante o procedimento de estimulação olfatória ou horas após, ele foi imediatamente medicado com analgésicos e/ou antieméticos.

O teste foi considerado negativo quando, até 24 horas após a retirada do estímulo olfatório, não houve aparecimento de cefaleia ou de outros sintomas não dolorosos, como náusea e/ou vômito, fotofobia ou fonofobia.

5.5 Análise estatística

Os dados foram organizados em banco construído com a plataforma de projeto do programa *Epi Info*TM 7, versão 7.1.5.0, de 19 de março de 2015, da Organização Mundial de Saúde, e analisados com esse programa e com a rotina *StatCalc*.

Foram empregadas medidas de posição (média, mediana e erro padrão da média) para variáveis intervalares (idade e tempo de desencadeamento de cefaleia ou outros sintomas). As variáveis em escalas nominal ou ordinal (sexo, diagnóstico de cefaleia e sintomas associados) foram expressas em distribuição de frequência absoluta e relativa.

Para comparação dos grupos em cada estrato e entre os estratos, foi empregado o teste do qui-quadrado com correção de Yates, admitindo-se nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese nula de igualdade entre os grupos.

5.6 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Piauí, parecer CEP-UESPI n°. 273.768 e registro CAAE n°. 12743813.4.0000.5209 (Anexo B). Os dados foram coletados no período de março a junho de 2015.

Todos os participantes assinaram o TCLE (Apêndice B), conforme Resolução n°. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1 – Cefaleia desencadeada por odores pode ser considerada um fator de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias? (*)

Raimundo Pereira Silva-Néto¹

Mário Fernando Pietro Peres²

Marcelo Moraes Valença³

¹Mestre e Doutorando em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

²Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brasil

³Professor Titular de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Não houve financiamento para esta pesquisa

Não há conflito de interesses

Endereço para correspondência:

Raimundo Pereira Silva-Néto

Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí - Rua São Pedro, 2071 - Centro

Ed. Raimundo Martins – Sala 304 CEP: 64001-260 – Teresina-PI – Brasil

Tel./fax: + 55 86 3221.9000

E-mail: neurocefaleia@terra.com.br

Resumo

Objetivos: Caracterizar a estimulação olfatória como fator desencadeante de crises de cefaleia e de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias. **Sujeitos e Métodos:** O estudo foi prospectivo, experimental, randomizado, com comparação de grupos. Foram convidados 158 voluntários (73 homens e 85 mulheres) diagnosticados com cefaleias primárias, de acordo com os critérios da *International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version)* (ICHD-3 β). O estudo foi realizado por dois examinadores e atribuiu-se ao primeiro, diagnosticar a presença e o tipo de cefaleia primária, enquanto o segundo foi responsável pela exposição dos voluntários ao odor e pelo registro dos efeitos dessa exposição. **Resultados:** Dos 158 voluntários com cefaleia, houve 72 (45,6%) casos de migrânea e 86 (54,4%) com outras cefaleias primárias. Nos dois grupos, houve diferença nas características da cefaleia ($\chi^2=4,132$; $p=0,046$). O odor desencadeou cefaleia (25/72; 34,7%) e náusea (5/72; 6,9%) apenas nos voluntários com migrânea, correspondendo a 19,0% (30/158) da amostra e em nenhum com outras cefaleias primárias ($\chi^2=43,78$; $p<0,001$). A cefaleia ocorreu mais frequentemente associada à náusea ($p=0,146$) e de localização bilateral ($p=0,002$) nos migranosos que apresentaram cefaleia desencadeada por odor. A cefaleia foi desencadeada após $118\pm 24,6$ min e a náusea após $72,8\pm 84,7$ min da exposição ao odor. **Conclusões:** O odor desencadeou crises de cefaleia ou náusea apenas nos pacientes com migrânea. Portanto, cefaleia desencadeada por odores poderá ser considerada um fator de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias e esse gatilho parece muito específico da migrânea.

Palavras-chave: Cefaleias primárias, migrânea, fatores desencadeantes, odores, osmofobia.

Abstract

May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches?

Objectives: To characterize the olfactory stimulation as a trigger of headaches attacks and differentiation between migraine and other primary headaches. **Subjects and Methods:** The study was prospective, experimental, randomized with comparison of groups. One hundred fifty-eight volunteers (73 men and 85 women) were diagnosed with primary headaches, according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version) (ICHD-3 β). The study was conducted by two examiners where one of them was assigned to diagnose the presence and type of primary headache, while the other was responsible for exposing the volunteers to odor and recording the effects of this exposure. **Results:** Of the 158 volunteers with headache, there were 72 (45.6%) cases of migraine and 86 (54.4%) with other primary headaches. In both groups, there were differences in headache characteristics ($\chi^2=4.132$; $p=0.046$). Headache attacks (25/72; 34.7%) and nausea (5/72; 6.9%) were triggered by odor only in subjects with migraine, corresponding to 19.0% (30/158) of the sample, but in none with other primary headaches ($\chi^2=43.78$; $p<0.001$). Headache occurred more often associated with nausea ($p=0.146$) and bilateral location ($p=0.002$) in migraineurs who had headache triggered by odor. Headache was triggered after 118 ± 24.6 min and nausea after 72.8 ± 84.7 min of exposure to odor. **Conclusions:** The odor triggered headache attacks or nausea only in migraineurs. Therefore, headache triggered by odors may be considered a factor of differentiation between migraine and other primary headaches and this trigger seems very specific of migraine.

Keywords: Primary headaches, migraine, triggers, odors, osmophobia

Introdução

Os odores, agradáveis ou desagradáveis, são moléculas voláteis e, ao serem inaladas, atuam como estímulo para o sistema olfatório e desencadeiam impulsos nervosos que são transmitidos ao cérebro (1). Além de sua função fisiológica na olfação, estas substâncias estão intimamente relacionadas com as cefaleias primárias (2–10).

Dentre as ações dos odores, nas cefaleias primárias, são reconhecidos o desencadeamento de crises e a osmofobia, definida como uma intolerância aos odores tanto durante a crise como no período intercrise (2,3,5,11–13). A literatura é escassa quanto à atuação dos odores nas cefaleias secundárias (14).

Em baixas concentrações e, muitas vezes, bem tolerados pelo indivíduo (6), os odores, principalmente o perfume (4,6,7,9,10), desencadeiam crises de cefaleia quase que exclusivamente em pacientes com migrânea, em uma frequência que varia de 28,8% a 70,0% (4,6,8,9,15,16), mas há um relato de caso, no qual o odor deflagra cefaleia em paciente com cefaleia em salvas (17).

A osmofobia durante as crises de cefaleia ocorre com maior frequência na migrânea (2,5,10,18,19), mas, em vários estudos, ela é relatada em pacientes com cefaleia do tipo tensional (2,5,7,20) e cefaleia em salvas (19). No período entre as crises, ela é descrita apenas na migrânea (3,5,8).

Apesar da relevância do desencadeamento de cefaleia por odores em pacientes com migrânea, até o momento, nenhum estudo experimental foi realizado para demonstrar que as substâncias odorantes são deflagradoras de crises de migrânea. Todos os estudos prévios são observacionais e o desencadeamento da cefaleia por odores foi constatado através de entrevistas com pacientes migranosos.

Portanto, o nosso estudo é muito importante porque é o primeiro experimental com o fim de caracterizar a estimulação olfatória como fator desencadeante de crises de cefaleia e de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias, além de determinar o tempo de surgimento da cefaleia após exposição do paciente ao odor.

O fato de se saber que uma substância odorante é capaz de deflagrar cefaleia em um paciente com migrânea torna este estudo relevante para melhorar a acurácia no diagnóstico de

migrânea. Além disso, tem um forte impacto social porque pacientes que têm cefaleia desencadeada por odores são, constantemente, expostos a substâncias odorantes culminando em uma cefaleia ocupacional.

Sujeitos e Método

Desenho de estudo e sujeitos

Foi realizado estudo prospectivo, experimental, randomizado com comparação de grupos. A amostra constituiu-se de 158 voluntários (73 homens e 85 mulheres) que foram diagnosticados com cefaleias primárias (72 com migrânea e 86 com outras cefaleias primárias), conforme os critérios da *International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version)* (ICHD-3 β) (21). A amostra foi selecionada entre estudantes de medicina matriculados em uma universidade pública, localizada em Teresina, Piauí, Brasil e convidados a participar desta pesquisa.

A amostra foi estratificada com definição de duas categorias: diagnóstico de cefaleia primária, estabelecidos migrânea e outras cefaleias primárias; e cefaleia deflagrada por odores, designada como presente ou ausente. Após a randomização, quando um voluntário selecionado não preencheu os critérios de inclusão ou não quis participar da pesquisa, outro do mesmo sexo foi escolhido.

Crêterios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os voluntários com idade entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de cefaleias primárias, de acordo com os critérios da ICHD-3 β (21) e que concordaram em se submeter   anamnese e   estimula o olfator ia que integrariam a pesquisa. Excluíram-se os que referiam cefaleia diária ou quase diária, sem cefaleia nos últimos 12 meses, associa o de duas ou mais cefaleias primárias, concomitantemente ou em momentos diferentes, em uso de profiláticos de qualquer cefaleia primária, cefaleias secundárias, doenças associadas ou uso de medica es que comprometiam a olfa o, história de alergias a qualquer um dos componentes do perfume inalado, as mulheres com cefaleia apenas no período menstrual e as gestantes.

Todos os voluntários foram submetidos a uma história médica completa. Apenas as cefaleias primárias, de acordo com os critérios diagnósticos da ICHD-3 β (21), foram incluídas em nossa pesquisa. Quando os sujeitos não preencheram os critérios diagnósticos para migrânea, cefaleia do tipo tensional, cefaleias autonômicas trigeminais (cefaleia em salvas, hemicrania paroxística, *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks* e hemicrania contínua) ou outras cefaleias primárias (cefaleia primária da tosse, cefaleia primária do exercício, cefaleia primária associada com atividade sexual, cefaleia trovoada primária, cefaleia por estímulo frio, cefaleia de pressão externa, cefaleia primária em facada, cefaleia numular, cefaleia hípica e cefaleia persistente diária desde o início), elas foram classificadas como cefaleias secundárias e excluídas da pesquisa.

Coleta de dados

Logo após o cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão, seguiu-se entrevista estruturada, realizada pelo primeiro pesquisador, com base em questionário para diagnosticar a presença e o tipo de cefaleia primária. O segundo pesquisador foi responsável pela exposição dos voluntários ao odor e pelo registro dos efeitos dessa exposição.

Apesar do estudo não ter sido duplo-cego, houve um cegamento quando se restringiu a cada um dos examinadores as informações geradas por eles. O primeiro pesquisador sabia quais sujeitos tinham cefaleia desencadeada por odores e o segundo pesquisador e os sujeitos não sabiam o diagnóstico.

A estimulação olfatória foi realizada através da inalação de um perfume de origem floral, durante 60 segundos por um voluntário que deveria estar sem cefaleia por, no mínimo, 48 horas. Após 24 horas, este sujeito foi contactado por telefone, para identificação do surgimento de cefaleia ou de outros sintomas associados.

Análise estatística

Organizadas as informações em banco de dados, empregou-se o programa *Epi Info*TM 7, versão 7.1.5.0, de 19 de março de 2015 para análise estatística. Foi utilizado o teste do qui-quadrado com correção de Yates, para diferença de médias de amostras não pareadas, admitindo-se nível de significância de 0,05.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Piauí, parecer CEP-UESPI n°. 273.768 e registro CAAE n°. 12743813.4.0000.5209, em 16 de maio de 2013. Os dados foram coletados no período de março a junho de 2015 e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

A amostra estudada foi de 158 voluntários, constituída de 73 homens e 85 mulheres que relataram cefaleia e foi caracterizada por uma média de idade igual a $22,7 \pm 3,1$ anos, variando entre 18 e 34 anos.

Ao estabelecer o diagnóstico das cefaleias, constatou-se que 72 (45,6%) voluntários tinham migrânea e 86 (54,4%) preenchiam critérios de outras cefaleias primárias conforme apresentado na Tabela 1. Dentre as migrâneas, a referência mais frequente foi a de migrânea sem aura (59/72; 81,9%). Quanto às outras cefaleias, houve predominância da cefaleia do tipo tensional episódica, seguida, em frequência, por cefaleia primária em facada, do exercício e associada com atividade sexual (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos diagnósticos estabelecidos para 158 voluntários com cefaleia – Teresina, 2014–2015

Categorias	Frequência	
	n	%
Migrânea	72	45,6
sem aura *	59	81,9
com aura *	13	18,1
Outras cefaleias primárias	86	54,4
cefaleia do tipo tensional episódica *	50	58,1
cefaleia primária em facada *	19	22,1
cefaleia primária do exercício *	15	17,5
cefaleia primária associada com atividade sexual *	2	2,3

Legenda: * - percentuais calculados sobre o total da respectiva categoria

Considerando-se todos os casos com diagnóstico de cefaleia, o grupo com migrânea tinha média de idade de $22,5 \pm 3,1$ anos e mediana igual a 22,0 anos. No grupo com outras cefaleias primárias, a média de idade igualou-se a $22,9 \pm 3,1$ anos e a mediana a 22,5 anos. Essas diferenças não foram significantes ($t_{\text{médias}}=0,666$; $p=0,566$).

Na Tabela 2, observam-se as características das cefaleias diagnosticadas nos 158 casos. Houve diferença significativa entre os voluntários com diagnóstico de migrânea e aqueles com outras cefaleias primárias. Os casos de migrânea, comparados aos de outras cefaleias primárias, apresentaram predomínio do sexo feminino (73,6%); frequência maior que 20 crises no último ano (86,1%); crises com duração de 4 a 72 horas (65,3%); localização unilateral da dor (68,1%); caráter pulsátil (87,5%); piora da cefaleia com atividade física (65,3%); e aura exclusivamente visual (18,1%).

Nas outras cefaleias primárias, as características com maior frequência foram sexo masculino (62,8%); variação de uma a mais de vinte crises no último ano (61,6%); duração menor que 4 horas (72,1%); localização bilateral (75,6%); caráter em peso/pressão ou em pontadas (87,2%); e tendo por sintomas associados fotofobia ou fonofobia (48,8%). Note-se que 6 (3,4%) voluntários referiam osmofobia como sintoma de migrânea, isolada ou associada a outros sintomas (Tabela 2).

Ao considerar as características das cefaleias para diferenciação dos voluntários com migrânea daqueles com outras cefaleias primárias, comprovou-se que os dois grupos eram estatisticamente distintos ($\chi^2=4,132$; $p=0,046$).

Tabela 2 – Distribuição das características dos diagnósticos estabelecidos para 158 voluntários com cefaleia – Teresina, 2014–2015

Variáveis	Categorias	Diagnóstico		Valor de p
		Migrânea n (%)	Outras cefaleias primárias n (%)	
Sexo	feminino	53 (73,6)	32 (37,2)	<0,001
	masculino	19 (26,4)	54 (62,8)	
Classe de idade (anos)	≤ 20	18 (25,0)	19 (22,1)	0,773
	21 – 27	50 (69,4)	60 (69,8)	
	28 – 34	4 (5,6)	7 (8,1)	
Início da dor (meses)	≤ 12	2 (2,8)	–	0,409
	> 12	70 (97,2)	86 (100,0)	
Episódios nos últimos 12 meses	1 a 4	–	5 (5,8)	<0,001*
	5 a 9	2 (2,8)	9 (10,5)	
	10 a 19	8 (11,1)	19 (22,1)	
	≥ 20	62 (86,1)	53 (61,6)	
Duração das crises (horas)	< 4	22 (30,5)	62 (72,1)	<0,001[†]
	4 a 72	47 (65,3)	11 (12,8)	
	> 72	3 (4,2)	13 (15,1)	
Localização da dor	unilateral	49 (68,1)	2 (2,3)	<0,001[‡]
	bilateral	23 (31,9)	65 (75,6)	
	irregular	–	19 (22,1)	
Caráter da dor	pulsátil	63 (87,5)	11 (12,8)	<0,001[¶]
	peso ou pressão	9 (12,5)	59 (68,6)	
	pontada	–	16 (18,6)	
Intensidade da dor	leve	1 (1,4)	29 (33,7)	0,080
	moderada	49 (68,0)	42 (48,9)	
	forte	19 (26,4)	10 (11,6)	
	muito forte	3 (4,2)	5 (5,8)	
Piora da cefaleia com atividade física ^{††}	não	22 (30,53)	77 (89,5)	<0,001
	sim	47 (65,3)	9 (10,5)	
Presença de aura	não	59 (81,9)	86 (100,0)	<0,001
	sim	13 (18,1)	–	
Sintomas associados	nenhum	–	44 (51,2)	
	fotofobia ou fonofobia	–	42 (48,8)	
	fotofobia e fonofobia	31 (43,0)	–	
	náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia	28 (38,9)	–	
	náuseas e vômitos	7 (9,7)	–	
	náuseas, vômitos e osmofobia	3 (4,2)	–	
	náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e osmofobia	2 (2,8)	–	
	osmofobia	1 (1,4)	–	

Legenda: valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado, comparando: * < 20 episódios nos últimos 12 meses *versus* ≥ 20 episódios nos últimos 12 meses; † - crises com duração < 4 h *versus* ≥ 4 h; ‡ - unilateral *versus* bilateral ou irregular; ¶ - pulsátil *versus* peso/pressão ou pontada; †† - 3 (4,2%) migranosos não souberam informar sobre piora da cefaleia com a atividade física.

Dentre os 158 voluntários submetidos à estimulação olfatória, constataram-se 30 (19,0%) casos com desencadeamento de cefaleia ou náusea sem cefaleia, todos acometendo aqueles com diagnóstico de migrânea e caracterizando a positividade da estimulação olfatória. Essa diferença em relação aos que apresentavam outras cefaleias primárias foi significativa ($\chi^2=43,78$; $p<0,001$).

No Gráfico 1, observa-se a distribuição de frequência de positividade da estimulação olfatória, segundo diagnóstico firmado para 158 voluntários com cefaleias primárias. Observe-se que, dentre os 72 migranosos, em 25 (34,7%) foi desencadeada cefaleia com e sem sintomas associados, e em 5 (6,9%) houve desencadeamento de apenas náusea sem cefaleia.

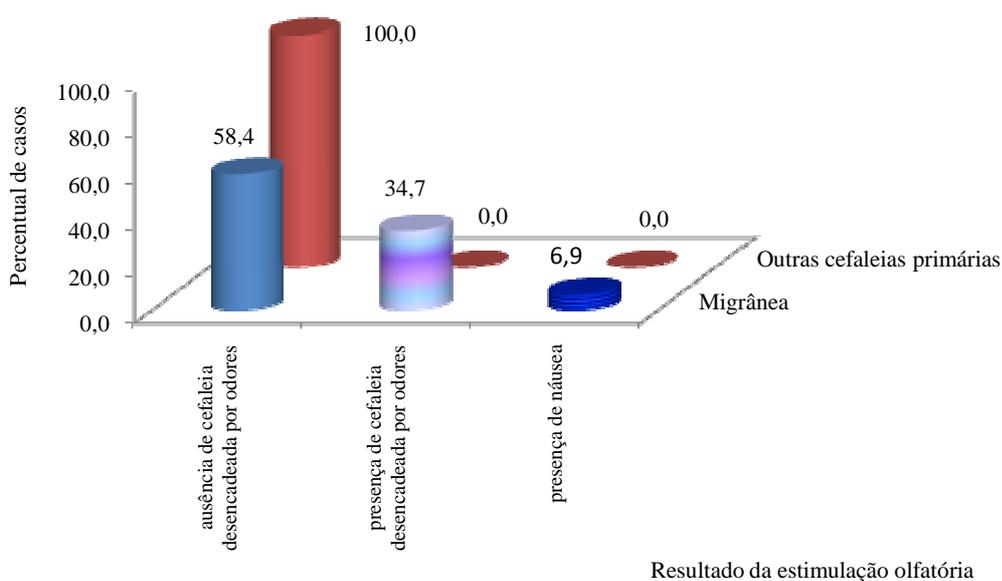


Gráfico 1 – Distribuição de frequência de cefaleia, após estimulação olfatória, segundo diagnóstico de 72 voluntários com migrânea e 86 com outras cefaleias primárias – Teresina, 2014–2015

Contatou-se que todos os casos de positividade da estimulação olfatória ocorreram em indivíduos com migrânea. Por isso, esse grupo foi comparado ao grupo de migranosos, no qual o odor não desencadeou cefaleia, como apresentado na Tabela 3. Todas as variáveis empregadas para caracterização da migrânea não relacionadas à estimulação olfatória foram semelhantes nos dois grupos, porém o grupo em que a estimulação olfatória foi positiva apresentou algumas características específicas, as quais foram identificadas pelo primeiro pesquisador durante a anamnese.

O sintoma náusea, após a estimulação olfatória, manifestou-se isolado de outras queixas, diferente do que foi referido pelos migranosos durante a entrevista, quando a náusea sempre esteve associada às outras manifestações da migrânea.

O grupo com positividade à estimulação olfatória diferiu significativamente do grupo negativo a esse procedimento, com relação à localização da dor. Nos migranosos em que a estimulação olfatória desencadeou apenas náusea, a dor habitual foi referida, com maior frequência, como de localização unilateral. No entanto, quando o odor desencadeou cefaleia, a dor foi localizada mais frequentemente bilateral (Tabela 3).

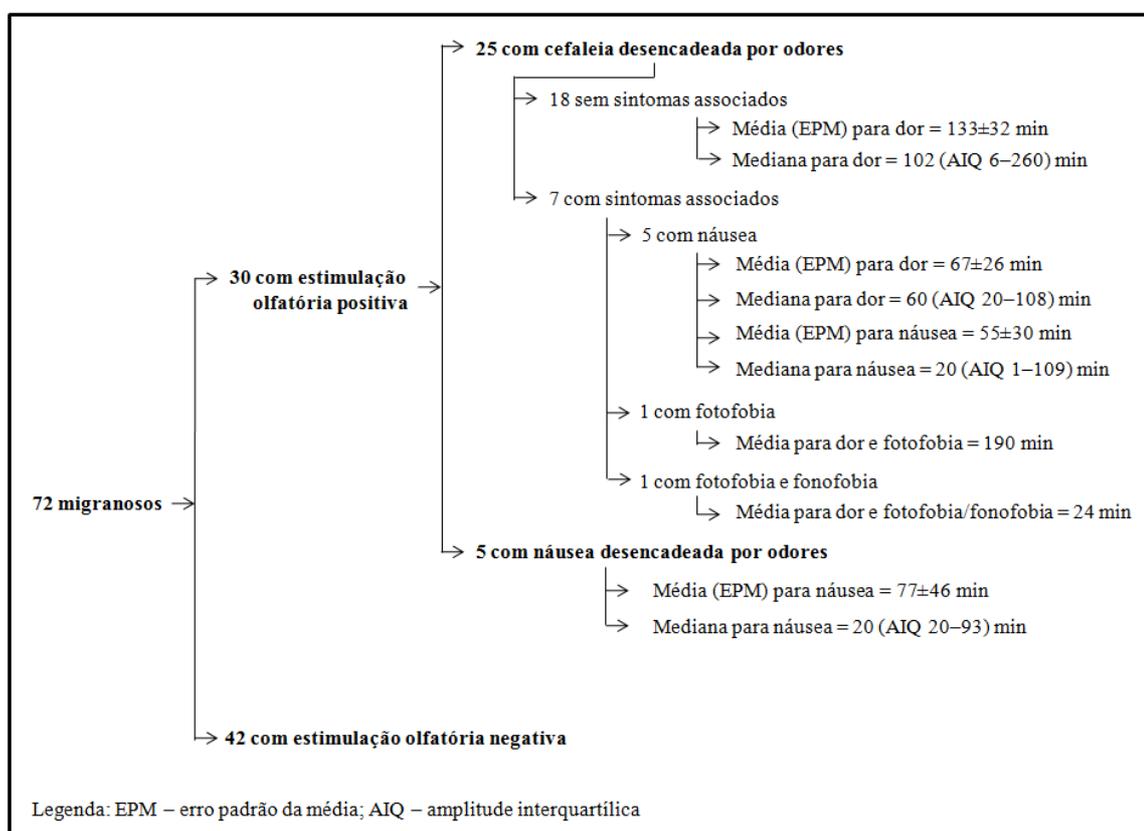
Tabela 3 – Distribuição das características da migrânea de 72 migranosos, segundo presença de cefaleia desencadeada por odores – Teresina, 2014–2015

Variáveis	Categorias	Teste negativo 42 (58,3%)	Teste positivo 30 (41,7%)		Valor de p
			com cefaleia	com náusea	
Sexo	feminino	33 (78,6)	18 (72,0)	2 (40,0)	0,956
	masculino	9 (21,4)	7 (28,0)	3 (60,0)	
Classe de idade (anos)	≤ 20	12 (28,6)	6 (24,0)	–	0,886
	21 – 27	27 (64,3)	19 (76,0)	4 (80,0)	
	28 – 34	3 (7,1)	–	1 (20,0)	
Início da dor (meses)	3 – 6	1 (2,4)	–	–	0,770*
	7 – 12	–	1 (4,0)	–	
	> 12	41 (97,6)	24 (96,0)	5 (100,0)	
Episódios nos últimos 12 meses	5 a 9	2 (4,8)	–	–	0,464 [†]
	10 a 19	2 (4,8)	5 (20,0)	1 (20,0)	
	≥ 20	38 (90,4)	20 (80,0)	4 (80,0)	
Duração das crises (horas)	< 4	11 (26,2)	9 (36,0)	2 (40,0)	0,643 [‡]
	4 a 72	29 (69,0)	15 (60,0)	3 (60,0)	
	> 72	2 (4,8)	1 (4,0)	–	
Localização da dor	unilateral	35 (83,3)	11 (44,0)	3 (60,0)	0,002
	bilateral	7 (16,7)	14 (56,0)	2 (40,0)	
Caráter da dor	pulsátil	37 (88,1)	21 (84,0)	5 (100,0)	0,779
	peso ou pressão	5 (11,9)	4 (16,0)	–	
Intensidade da dor	leve ou moderada	28 (66,7)	18 (72,0)	4 (80,0)	0,940
	forte ou muito forte	14 (33,3)	7 (28,0)	1 (20,0)	
Piora com atividade física	não	15 (35,7)	9 (36,0)	1 (20,0)	0,925
	sim	27 (64,3)	16 (64,0)	4 (80,0)	
Presença de aura	não	33 (78,6)	21 (84,0)	5 (100,0)	0,993
	sim	9 (21,4)	4 (16,0)	–	
Sintomas associados	fotofobia e fonofobia	17 (40,5)	12 (48,0)	2 (40,0)	0,146 [¶]
	náusea, vômito, fotofobia e fonofobia	19 (45,2)	6 (24,0)	3 (60,0)	
	náusea e vômito	3 (7,1)	4 (16,0)	–	
	náusea, vômitos e osmofobia	2 (4,8)	1 (4,0)	–	
	náusea, vômito, fotofobia, fonofobia e osmofobia	1 (2,4)	1 (4,0)	–	
	osmofobia	–	1 (4,0)	–	

Legenda: valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado, comparando: * - início da dor ≤ 12 meses *versus* idade de início > 12 meses; [†] ≥ 20 episódios nos últimos 12 meses *versus* < 20 episódios nos últimos 12 meses; [‡] - crises com duração < 4 h *versus* ≥ 4 h; [¶] - com sintoma *versus* sem sintoma.

Quanto ao intervalo de tempo para positividade da estimulação olfatória, constatou-se média de 118 min (EPM = 24,6 min) e mediana de 60 min (AIQ = 8–206 min) para desencadeamento da cefaleia; e média de 72,8 min (EPM = 84,7 min) com mediana de 22 min (AIQ = 0–252 min) para manifestação de náusea. Observou-se diferença entre o grupo com cefaleia desencadeada por odor (CDO) e o grupo que apresentou apenas náusea, quando comparado ao grupo em que o odor não desencadeou cefaleia, como se observa na Figura 1.

Figura 1 – Distribuição de frequência, média e mediana dos tempos para desencadeamento de cefaleia e sintomas associados de 30 migranosos – Teresina, 2014–2015



Dentre os 30 migranosos com estimulação olfatória positiva, houve CDO em 18 (60,0%) deles, decorridos, em média, 133 min após o estímulo, variando entre 6 min e 260 min; sete (23,3%) apresentaram CDO associada a sintomas como náusea e, mais raramente, fotofobia ou

fotofobia e fonofobia. Nesses casos, a náusea antecedeu à cefaleia (mediana de 20 min *versus* 60 min para dor) e ocorreu isoladamente, mas a fotofobia, isolada ou associada, foi desencadeada concomitante com a cefaleia. Por fim, cinco (16,7%) referiram náusea como único sintoma, em tempo médio de 77 min e mediano de 20 min (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição da média e mediana dos tempos decorridos para desencadeamento de cefaleia ou náusea por odores de 30 migranosos com positividade à estimulação olfatória – Teresina, 2014–2015

Sintomas desencadeados pela estimulação olfatória	No desencadeamento de cefaleia (min)		No desencadeamento de sintomas associados (min)	
	Média (EPM)	Mediana (AIQ)	Média (EPM)	Mediana (AIQ)
Cefaleia (n=25)	118 (24,6)	60 (8-206)	72,8 (84,7)	22 (0-252)
Sem sintomas associados (n=18)	133 (32,0)	102 (6-260)	-	-
Com sintomas associados (n=7)				
náusea (n=5)	67 (26,0)	60 (20-108)	55 (30,0)	20 (1-109)
fotofobia (n=1)	190	-	190	-
fotofobia e fonofobia (n=1)	24	-	24	-
Náusea (n=5)	-	-	77 (46,0)	20 (20-93)

Legenda: EPM – erro padrão da média; AIQ – amplitude interquartílica

Discussão

Neste estudo, dois grupos de voluntários diagnosticados com migrânea ou com as outras cefaleias primárias foram comparados, através da estimulação olfatória, para avaliar o odor como gatilho da cefaleia ou de outros sintomas. Portanto, a fim de obter dados válidos e consistentes, um diagnóstico correto foi estabelecido para cada cefaleia (Tabela 1), segundo os critérios da ICHD-3 β (21).

Além disso, optou-se pela descrição das características da dor e manifestações associadas, visto que essas variáveis são próprias de cada cefaleia, especialmente migrânea, podendo ser utilizadas na diferenciação entre os grupos, tal como se comprovou neste estudo (Tabela 2).

A média de idade dos voluntários foi baixa quando nós comparamos com outros estudos. A maioria dos autores encontrou idades variando entre 38 e 44 anos (2–5) porque a amostra foi proveniente da população geral. Em nosso estudo, os voluntários foram jovens estudantes de medicina cuja idade variou de 18 a 27 anos. Apenas um deles tinha 34 anos.

Determinou-se usar o perfume na estimulação olfatória porque inúmeros estudos mostraram que ele é a principal substância odorante capaz de deflagrar crises de cefaleia em pacientes com migrânea (4,6,7,9,10). Outros odorantes, ao serem inalados, também desencadeiam cefaleia, mas alguns não devem ser utilizados em pesquisa devido implicações éticas, ação cancerígena e estimulação das terminações nociceptivas do nervo trigêmeo (22).

Ao se questionar pacientes com migrânea que apresentam ataques de cefaleia desencadeada por odores a cerca do tipo de fragrância, um único estudo constatou que metade deles identificou os perfumes de origem floral (10). Por isso, nós escolhemos um perfume floral para a estimulação olfatória dos sujeitos desta pesquisa.

Quando há aumento da acuidade olfatória, os odores em baixas concentrações são capazes de deflagrar crises de cefaleia (23). Por outro lado, a sensibilidade olfatória pode ser influenciada por alterações hormonais. Desse modo, mais frequentemente, as mulheres gestantes e com cefaleia apenas durante a menstruação apresentam, respectivamente, hiperosmia (24,25) e osmofobia (26,27). Isso explica porque, nesta pesquisa, tais mulheres não foram expostas ao odor.

Constatou-se que o odor desencadeou cefaleia ou náusea exclusivamente em voluntários diagnosticados com migrânea (Gráfico 1). A estimulação olfatória provocando náusea, sem cefaleia, indica que essa também é uma característica da migrânea e que poderá diferenciá-la das outras cefaleias primárias. Esses achados foram similares aos estudos anteriores que também mostraram os odores como gatilho da migrânea. Nesses estudos, os odores desencadearam apenas cefaleia (4,6,8,9).

Em nossa pesquisa, 34,7% dos migranosos apresentaram cefaleia desencadeada pelo odor, com as mesmas características de suas crises anteriores, de acordo com vários estudos observacionais, nos quais esse mesmo gatilho se manifestou em 28,8% a 70,0% dos pacientes. Por outro lado, nenhum desses estudos também referiu cefaleia desencadeada por odores em outras cefaleias primárias (4,6,8,9,15,16).

Diante dos resultados positivo e negativo (41,7% *versus* 58,5%) da estimulação olfatória em migranosos, houve a necessidade de comparar esses dois grupos que pareceram ser diferentes.

Para isso, analisaram-se as variáveis que integram os critérios diagnósticos da ICHD-3 β , empregadas para definição de cada grupo (Tabela 3). Nesses critérios, a migrânea tem como característica a localização unilateral da dor e a presença de náuseas e/ou vômitos associados à cefaleia (21).

Constatamos que as características da migrânea são diferentes quando os ataques de cefaleia são desencadeados por odores. Na maioria desses migranosos, a cefaleia foi localizada bilateralmente e náusea foi o principal sintoma concomitante.

Nos migranosos que apresentaram estimulação olfatória positiva, nós determinamos o tempo de surgimento da cefaleia ou náusea (Figura 1 e Tabela 4). Constatamos que o tempo médio para o início da cefaleia foi mais prolongado do que aquele descrito em um estudo anterior (133 min *versus* 25 min). Esse estudo prévio foi observacional e não relatou o tempo de surgimento de náusea (4).

Não sabemos quanto tempo para desencadear ataques de cefaleia em pacientes migranosos. Então, nós não podemos dizer que foi um longo tempo de início dos ataques de cefaleia neste estudo, porque não temos estudos comparativos, e com o melhor de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo experimental para desencadear cefaleia por odor.

Há outra característica que parece ser própria da migrânea quando a estimulação olfatória é positiva. Nesse caso, náusea é um sintoma que antecede a cefaleia e que se mantém presente após a estimulação olfatória. Além disso, o odor pode desencadear apenas náusea.

Existem muitas evidências da associação entre odores e cefaleias primárias, predominantemente migrânea, mas, apesar desse conhecimento, ainda não se sabe o exato mecanismo de ação dos odores como gatilhos da migrânea. No entanto, um estudo mostrou aumento da atividade do sistema límbico e do tronco cerebral durante os ataques de cefaleia, após estimulação olfatória, apenas nos pacientes com migrânea. Este achado apresenta a forte relação entre o olfato e a via trigêmeo-nociceptiva na fisiopatologia da migrânea (1,22,28).

Há, também, uma hipótese de que o estímulo olfatório excita o *locus caeruleus* em pacientes com migrânea e promove a liberação de noradrenalina. Em consequência, há liberação

de duas substâncias inflamatórias e potentes vasodilatadoras, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), que desencadeiam o fenômeno doloroso (4).

Estudos recentes têm demonstrado que a inalação de determinados odores pode causar cefaleia intensa através da estimulação do receptor potencial transitório de anquirina 1 (TRPA1), um canal de cátions não seletivo expresso em neurônios sensoriais, e da ativação do sistema trigeminovascular. Consequentemente, há respostas nociceptivas e liberação de CGRP dos terminais do nervo trigêmeo na dura-máter. Além disso, a estimulação TRPA1 pode ativar nociceptores durais e levar à sensibilização central e alodinia cutânea (1,29,30).

Até o momento, nenhum outro estudo experimental foi realizado para observar o desencadeamento de cefaleia e seu tempo de aparecimento. O conhecimento de que os odores são gatilhos da migrânea e do tempo de latência para surgimento da cefaleia após exposição ao odor é baseado em estudos observacionais, nos quais os pacientes expressaram suas opiniões em resposta aos questionamentos do pesquisador. Diferentemente, nesta pesquisa, os migranosos foram submetidos, pela primeira vez, à estimulação olfatória e observados sobre o efeito do odor.

Contudo, os achados desta pesquisa não podem ser generalizados para a população geral, porque a amostra estudada se restringiu a uma população de estudantes de medicina. Além de apresentarem uma pequena média de idade, que interfere na prevalência da migrânea, esses indivíduos têm um maior nível de compreensão para o acompanhamento após sua exposição ao odor.

Conclusões

O odor desencadeou crises de cefaleia ou náusea apenas nos pacientes com migrânea. Portanto, cefaleia desencadeada por odores poderá ser considerada um fator de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias e esse gatilho parece muito específico da migrânea.

Referências

1. Kunkler PE, Zhang L, Pellman JJ, et al. Sensitization of the trigeminovascular system following environmental irritant exposure. *Cephalalgia* 2015; 35: 1192–1201.
2. Rocha-Filho PA, Marques KS, Torres RC, et al. Osmophobia and headaches in primary care: Prevalence, associated factors, and importance in diagnosing migraine. *Headache* 2015; 55: 840–845.
3. Silva-Néto RP. Evaluation of the frequency and intensity of osmophobia between headache attacks in migraine patients through an osmophobia diary. *J Neurol Res* 2015; 5:160–166.
4. Silva-Néto RP, Peres MF and Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia* 2014; 34: 14–21.
5. Silva-Néto RP, Peres MF and Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci* 2014; 339:118–122.
6. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, et al. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011; 31: 1023–1028.
7. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E, et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2010; 30: 1486–1494.
8. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, et al. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 244–251.
9. Borini CA, Gatti FR, Grezos RML, et al. Odors as triggering and worsening factors in migraine. *Rev Neurocienc* 2008; 16: 38–40.
10. Zanchin G, Dainese F, Trucco M, et al. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1061–1068.
11. Schulte LH, Jürgens TP and May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J Headache Pain* 2015; 16: 14.
12. Hoffmann J and Reuber A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 370.
13. Allais G, Acuto G, Benedetto C, et al. Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan. *Neurol Sci* 2010; 31: 115–119.
14. Viaro F, Maggioni F, Mampreso E, et al. Osmophobia in secondary headaches. In: Proceedings of 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies, 2009 Sep 12-15; Florence, Italy. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1107.

15. Carod-Artal FJ, Ezpeleta D, Martín-Barriga ML, et al. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraineurs in Brazil and Spain. A cross-cultural study. *J Neurol Sci* 2011; 304: 25–28.
16. Andress-Rothrock D, King W and Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache* 2010; 50: 1366–1370.
17. Benemei S, Appendino G and Geppetti P. Pleasant natural scent with unpleasant effects: cluster headache-like attacks triggered by *Umbellularia californica*. *Cephalalgia* 2010; 30: 744–746.
18. Porta-Etessan J, Casanova I, García-Cobos R, et al. Análisis de la osmofobia en las cefaleas primarias. *Neurología* 2009; 24: 315–317.
19. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, et al. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005; 6: 213–215.
20. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, et al. Osmophobia in juvenile primary headaches. *Cephalalgia* 2008; 28: 825–831.
21. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
22. Stankewitz A and May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 2011; 77: 476–482.
23. Whiting AC, Marmura MJ, Hegarty SE, et al. Olfactory acuity in chronic migraine: a cross-sectional study. *Headache* 2015; 55: 71–75.
24. Nordin S, Broman DA and Wulff M. Environmental odor intolerance in pregnant women. *Physiol Behav* 2005; 84: 175–179.
25. Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, et al. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chem Senses* 2004; 29: 391–402.
26. Kölbl N, Hummel T, Von Mering et al. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 179–183.
27. Cantoni P, Hudson R, Distel H, et al. Changes in olfactory perception and dietary habits in the course of pregnancy: a questionnaire study. *Chem Senses* 1999; 24: 58.
28. Harriott AM and Schwedt TJ. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 458.
29. Edelmayer RM, Le LN, Yan J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. *Pain* 2012; 153: 1949–1958.

30. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, et al. The ‘headache tree’ via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system. *Brain* 2012; 135: 376–390.

(*) Este artigo foi publicado com o título “*May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches?*” em *Cephalagia* 2016 Feb 27. pii: 0333102416636098. [Epub ahead of print] (Apêndice E).

7 CONCLUSÕES

A estimulação olfatória com perfume desencadeou crises de cefaleia e náusea apenas em pacientes com migrânea. A cefaleia ocorreu em menos de duas horas após a exposição do paciente ao odor.

Portanto, o desencadeamento de cefaleia por odores poderá ser considerado um fator de diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias e esse gatilho parece muito específico da migrânea.

REFERÊNCIAS

- ALLAIS, G.; ACUTO, G.; BENEDETTO, C.; D'ANDREA, G.; GRAZZI, L.; MANZONI, G.C., *et al.* Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan. **Neurol Sci**, v. 31, suppl 1, p. 115-9, jun. 2010.
- AMERY, W.K.; WALKENS, J.; VANDENBERGH, V. The sensorium of the migraineur. **Ital J Neurol Sci**, v. 9, n. 6, p. 539-45, dec. 1998.
- ANDRESS-ROTHROCK, D.; KING, W.; ROTHROCK, J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. **Headache**, v. 50, n. 8, p. 1366-70, sep. 2010.
- ARDILA, A.; SANCHEZ, E. Neuropsychologic symptoms in the migraine syndrome. **Cephalalgia**, v. 8, n. 2, p. 67-70, jun. 1988.
- BAZEMORE, R.; HARRISON, C.; GREENBERG, M. Identification of components responsible for the odor of cigar smoker's breath. **J Agric Food Chem**, v. 54, n. 2, p. 497-501, jan. 2006.
- BELL, I.R.; HARDIN, E.E.; BALDWIN, C.M.; SCHWARTZ, G.E. Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. **Environ Res**, v. 70, n. 2, p. 84-97, aug. 1995.
- BELL, I.R.; SCHWARTZ, G.E.; PETERSON, J.M.; AMEND, D. Self reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. **Arch Environ Health**, v. 48, n. 1, p. 6-13, jan.-feb. 1993.
- BELLI FILHO, P.; SILVA, G.P.; SANTO, C.L.; LISBOA, H.M.; CARMO JÚNIOR, G.M. Avaliação de impactos de odores em bacias hidrográficas com produções de suínos. **Eng Sanit Ambient**, v. 12, n. 3, p. 252-8, jul.-sep. 2007.
- BELLI FILHO, P.; LISBOA, H.M.; CARMO JÚNIOR, G.M. Avaliação de emissões odorantes. **Eng Sanit Ambient**, v. 3, n. 3/4, 101-6, 1998.
- BENEMEI, S.; APPENDINO, G.; GEPPETTI, P. Pleasant natural scent with unpleasant effects: cluster headache-like attacks triggered by *Umbellularia californica*. **Cephalalgia**, v. 30, n. 6, p. 744-6, jun. 2010.
- BENIGNUS, V.A.; PRAH, J.D. Olfaction: anatomy, physiology and behavior. **Environ Health Perspect**, v. 44, p. 15-21, apr. 1982.
- BLAU, J.N.; SOLOMON, F. Smell and other sensory disturbances in migraine. **J Neurol**, v. 232, n. 5, p. 275-6, 1985.

- BORINI, C.A.; GATTI, F.R.; GREZOS, R.M.L.; FRAGOSO, Y.D. Odors as triggering and worsening factors in migraine. **Rev Neurocienc**, v. 16, n. 1, p. 38-40, 2008.
- BREER, H. The sense of smell: reception of flavors. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1126, p. 1-6, dec. 2008.
- BREER, H. Sense of smell: recognition and transduction of olfactory signals. **Biochem Soc Trans**, v. 31, n. 1, p. 113-6, feb. 2003.
- BRIDGES, B. Fragrance: emerging health and environmental concerns. **Flavour Fragr**, v. 17, n. 5, p. 361-71, apr. 2002.
- CANTONI, P.; HUDSON, R.; DISTEL, H.; LASKA, M. Changes in olfactory perception and dietary habits in the course of pregnancy: a questionnaire study. **Chem Senses**, v. 24, p. 58, 1999.
- CAROD-ARTAL, F.J.; EZPELETA, D.; MARTÍN-BARRIGA, M.L.; GUERRERO, A.L. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraineurs in Brazil and Spain. A cross-cultural study. **J Neurol Sci**, v. 304, n. 1-2, p. 25-8, may. 2011.
- CECCHINI, A.P.; SANDRINI, G.; PUCCI, E.; CALLIECO, R.; NAPPI, G. Migraine and olfaction. New perspectives in research. **Confinia Cephalalgia**, v. 9, n. 1, p. 3-8, 2000.
- CORLETTI, E.; DAL ZOTTO, L.; RESOS, A.; TRIPOLI, E.; ZANCHIN, G.; BULFONI, C., *et al.* Osmophobia in juvenile primary headaches. **Cephalalgia**, v. 28, n. 8, p. 825-31, aug. 2008.
- CULLEN, M.R. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. **Occup Med**, v. 2, n. 4, p. 655-61, out.-dec. 1987.
- DALTON, P. Odor perception and beliefs about risk. **Chem Senses**, v. 21, n. 4, p. 447-58, 1997.
- DE CARLO, D.; DAL ZOTTO, L.; PERISSINOTTO, E.; GALLO, L.; GATTA, M.; BALOTTIN, U., *et al.* Osmophobia in migraine classification - A multicentre study in juvenile patients. **Cephalalgia**, v. 30, n. 12, p. 1486-94, dec. 2010.
- DEMARCO, R.C.; ANSELMO-LIMA, W.T. Fisiologia do nariz e seios paranasais. In: COSTA, H.O. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2003. cap. 50, p. 627-39.
- DEMARQUAY, G.; ROYET, J.P.; MICK, G.; RYVLIN, P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: H2150-PET. **Cephalalgia**, v. 28, n. 10, p. 1069-80, oct. 2008.
- DEMARQUAY, G.; RYVLIN, P.; ROYET, J.P. Olfaction and neurological disease: a review of the literature. **Rev Neurol (Paris)**, v. 163, n. 2, p. 155-67, feb. 2007.
- DEMARQUAY, G.; ROYET, J.P.; GIRAUD, P.; CHAZOT, G.; VALADE, D.; RYVLIN, P. Rating olfactory judgements in migraine patients. **Cephalalgia**, v. 26, n. 9, p. 1123-30, sep. 2006.

- EDELMAYER, R.M.; LE, L.N.; YAN, J., WEI, X., NASSINI, R., MATERAZZI, S., *et al.* Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. **Pain**, v. 153, n. 9, p. 1949–58, sep. 2012.
- EH, M. New alicyclic musks: the fourth generation of musk odorants. **Chem Biodivers**, v. 1, n. 12, p. 1975-84, dec. 2004.
- EL AÏDLI, S.; KASTALLI, S.; ZAÏEM, A.; LAKHOUA, G.; REJEIBI, I.; LOUESLATI, M.H., *et al.* Recurrent dysosmia induced by pyrazinamide. **Fundam Clin Pharmacol**, v. 23, n. 5, p. 539-41, oct. 2009.
- FRIEDMAN, D.I.; DE VER DYE, T. Migraine and the environment. **Headache**, v. 49, n. 6, p. 941-52, jun. 2009.
- FUKUI, P.T.; GONÇALVES, T.R.T.; STRABELLI, C.G.; LUCCHINO, N.M.F.; MATOS, F.C.; SANTOS, J.P., *et al.* Trigger factors in migraine patients. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 3-A, p. 494-9, sep. 2008.
- GHANIZADEH, A. Loss of taste and smell during treatment with topiramate. **Eat Weight Disord**, v. 14, n. 2-3, p. 137-8, jun.-sep. 2009.
- GRAMMER, K.; FINK, B.; NEAVE, N. Human pheromones and sexual attraction. **Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol**, v. 118, n. 2, p. 135-42, feb. 2005.
- GROSSER, K.; OELKERS, R.; HUMMEL, T.; GEISLINGER, G.; BRUNE, K.; KOBAL, G., *et al.* Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. **Cephalalgia**, v. 20, n. 7, p. 621-31, sep. 2000.
- HARRIOTT, A.M.; SCHWEDT, T.J. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. **Curr Pain Headache Rep**, v. 18, n. 11, p. 458, nov. 2014.
- HAWKES, C. Olfaction in neurodegenerative disorder. **Adv Otorhinolaryngol**, v. 63, p. 133-51, 2006.
- HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629–808, jul. 2013.
- HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. **Cephalalgia**, v. 24, suppl. 1, p. 9–160, 2004.
- HEISER, C.; GRUPP, K.; HÖRMANN, K.; STUCK, B.A. Loss of olfactory function after exposure to barbituric acid. **Auris Nasus Larynx**, v. 37, n. 1, p. 103-5, feb. 2010.
- HIRSCH, A.R. Olfaction in migraineurs. **Headache**, v. 32, n. 5, p. 233-6, may. 1992.

- HOFFMANN, J.; RECOBER, A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? **Curr Pain Headache Rep**, v. 17, n. 10, p. 370, oct. 2013.
- HUNGRIA, H. Anatomia, fisiologia e propedêutica das fossas nasais. In: _____. **Otorrinolaringologia**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. cap. 1, p. 5-16.
- IERUSALIMSCHY, R., MOREIRA FILHO, P.F. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60, n. 3A, p. 609-13, sep. 2002.
- JIANG, R.S.; LU, F.J.; LIANG, K.L.; SHIAO, J.Y.; SU, M.C.; HSIN, C.H., *et al.* Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. **Am J Rhinol**, v. 22, n. 4, p. 445-8, jul-aug. 2008.
- KARLI, N.; ZARIFOGLU, M.; CALISIR, N.; AKGOZ, S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? **Cephalalgia**, v. 25, n. 6, p. 444-51, jun. 2005.
- KELMAN, L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. **Cephalalgia**, v. 27, n. 5, p. 394-402, mar. 2007.
- KELMAN, L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. **Headache**, v. 44, n. 10, p. 1019-23, nov.-dec. 2004b.
- KELMAN, L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. **Cephalalgia**, v. 24, n. 11, p. 940-6, nov. 2004a.
- KEVERNE, E.B. Olfaction and taste-dual systems for sensory processing. **Trends Neurosci**, v. 1, n. 1, p. 32-4, jul-sep. 1978.
- KÖLBLE, N.; HUMMEL, T.; VON MERING, R.; HUCH, A.; HUCH, R. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 99, n. 2, p. 179-83, dec. 2001.
- KUNKLER, P.E.; ZHANG, L.; PELLMAN, J.J.; OXFORD, G.S.; HURLEY, J.H. Sensitization of the trigeminovascular system following environmental irritant exposure. **Cephalalgia**, v. 35, n. 13, p. 1192-201, nov. 2015.
- LAAKSO, I.; SEPPÄNEN-LAAKSO, T.; HILTUNEN, R.; MÜLLER, B.; JANSEN, H.; KNOBLOCH, K. Volatile garlic odor components: gas phases and adsorbed exhaled air analysed by headspace gas chromatography-mass spectrometry. **Planta Med**, v. 55, n.3, p. 257-61, jun. 1989.
- LACEY, M.E.Q.; SCHIRMER, W.N.; LISBOA, H.M. A olfatométrica como ferramenta na verificação da eficácia de neutralizador de odor industrial. **Ambiência**, v. 4, n. 3, p. 367-82, 2008.

- LAPID, H.; SEO, H.S.; SCHUSTER, B.; SCHNEIDMAN, E.; ROTH, Y.; HAREL, D., *et al.* Odorant concentration dependence in electroolfactograms recorded from the human olfactory epithelium. **J Neurophysiol**, v. 102, n. 4, p. 2121-30, oct. 2009.
- LIMA, A.M.; SAPIENZA, G.B.; GIRAUD, V.O.; FRAGOSO, Y.D. Odors as triggering and worsening factors for migraine in men. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 2B, p. 324-7, 2011.
- MARTINS, I.P.; GOLVEIA, R.G.; PARREIRA, E. Kinesiophobia in migraine. **J Pain**, v. 7, n. 6, p. 445-51, jun. 2006.
- MOREIRA, J.S.; PAES, V. O sentido da olfação. In: COSTA, H.O. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2003. cap. 20, p. 181-98.
- MORILLO, L.E.; ALARCON, F.; ARANAGA, N.; AULET, S.; CHAPMAN, E.; CONTERNO, L., *et al.* Clinical characteristics and patterns of medication use of migraineurs in Latin America from 12 cities in 6 countries. **Headache**, v. 45, n. 2, p. 118-26, feb. 2005.
- NASSINI, R.; MATERAZZI, S.; VRIENS, J.; PRENEN, J.; BENEMEI, S.; DE SIENE, G., *et al.* The 'headache tree' via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system. **Brain**, v. 135, n. 2, p. 376-90, feb. 2012.
- NAU, J.Y. Smoke aroma, perfumed tobacco: danger! **Rev Med Suisse**, v. 5, n. 199, p. 860, apr. 2009.
- NIHLÉN, A.; WÂLINDER, R.; LÖF, A.; JOHANSON, G. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether II. Acute effects in humans. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 148, n. 2, p. 281-7, feb. 1998.
- NORDIN, S.; BROMAN, D.A.; WULFF, M. Environmental odor intolerance in pregnant women. **Physiol Behav**, v. 84, n. 2, p. 175-9, fev. 2005.
- NORDIN, S.; BROMAN, D.A.; OLOFSSON, J.K.; WULFF, M. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. **Chem Senses**, v. 29, n. 5, p. 391-402, jun. 2004.
- OPIEKUN, R.E.; KELLY-MCNEIL, K.; KNASKO, S.; LIOY, P.; FIEDLER, N. A controlled short-term exposure study to investigate the odor differences among three different formulations of gasoline. **Chem Senses**, v. 25, n. 4, p. 395-400, aug. 2000.
- PINE, C.M.; PITTS, N.B.; NUGENT, Z.J. British Association for the Study of Community Dentistry (BASCD) guidance on sampling for surveys of child dental health. A BASCD coordinated dental epidemiology program quality standard. **Commun Dent Health**, v. 14, suppl. 1, p. 10-17, mar. 1997.
- PORTA-ETESSAN, J.; CASANOVA, I.; GARCÍA-COBOS, R.; LAPEÑA, T.; FERNÁNDEZ, M.J.; GARCÍA-RAMOS, R., *et al.* Análisis de la osmofobia en las cefaleas primarias. **Neurología**, v. 24, n. 5, p. 315-7, jun. 2009.

- QUEIROZ, L.P.; PERES, M.F.P.; PIOVESAN, E.J.; KOWACS, F.; CICIARELLI, M.C.; SOUZA, J.A., *et al.* A nationwide population-based study of migraine in Brazil. **Cephalalgia**, v. 29, n. 6, p. 642-9, jun. 2009.
- QUIRCE, S.; BARRANCO, P. Cleaning agents and asthma. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 20, n. 7, p. 542-50, 2010.
- RAFFAELLI JR, E.; SILVA-NÉTO, R.P.; ROESLER, C.P. **Dor de cabeça: um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos**. 5 ed. Rio de Janeiro: Prestígio Editorial, 2005. 118 p.
- RAFFAELLI JR, E., MARTINS, O.J.; D'ÁGUA FILHO, A.S. A role for anticonvulsivants in migraine. **Funct Neurol**, v. 1, n. 4, p. 495-8, 1986.
- RAIELI, V.; PANDOLFI, E.; LA VECCHIA, M.; PUMA, D.; CALÒ, A.; CELAURO, A., *et al.* The prevalence of allodynia, osmophobia and red ear syndrome in the juvenile headache: preliminary data. **J Headache Pain**, v. 6, n. 4, p. 271-3, sep. 2005.
- ROCHA, F.M.N.; XIMENES FILHO, J.A.; ALVARENGA, E.H.L.; MELO JR, J.F. Olfacção: revisão de literatura. **Arq Int Otorrinolaringol**, v. 6, n. 2, p. 123-8, abr./jun. 2002.
- ROCHA-FILHO, P.A.S.; MARQUES, K.S.; TORRES, R.C.S.; LEAL, K.N.R. Osmophobia and headaches in primary care: prevalence, associated factors, and importance in diagnosing migraine. **Headache**, v. 55, n. 6, p. 840-5, jun. 2015a.
- ROCHA-FILHO, P.A.S.; MARQUES, K.S.; TORRES, R.C.S.; LEAL, K.N.R. Migraine, osmophobia and, anxiety. **Pain Med**, pii: pnv071. [Epub ahead of print], dec. 2015b.
- ROYET, J.P.; HUDRY, J.; ZALD, D.H.; GODINOT, D.; GREGOIRE, M.C.; LAVENNE, F., *et al.* Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. **Neuroimage**, v. 13, n. 3, p. 506-19, mar. 2001.
- ROYET, J.P.; KOENIG, O.; GREGOIRE, M.C.; CINOTTI, L.; LAVENNE, F.; LE BARS, D., *et al.* Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. **J Cogn Neurosci**, v. 11, n. 1, p. 94-109, jan. 1999.
- RYAN, C.M.; MORROW, L.A.; HODGSON, M. Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. **Am J Psychiatry**, v. 145, n. 11, p. 1442-5, nov. 1988.
- SAISU, A.; TATSUMOTO, M.; HOSHIYAMA, E.; AIBA, S.; HIRATA, K. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. **Cephalalgia**, v. 31, n. 9, p. 1023-8, jul. 2011.
- SANVITO, W.L.; MONZILLO, P.H. **O livro das cefaleias**. São Paulo: Atheneu, 2001. 210 p.
- SAVIC, I.; GULYAS, B.; LARSSON, M.; ROLAND, P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. **Neuron**, v. 26, n. 3, p. 735-45, jun. 2000.

- SCHARF, L.; TURK, D.C.; MARCUS, D.A. Triggers of headaches episodes and coping responses of headache diagnostic groups. **Headache**, v. 35, n. 7, p. 397-403, jul.-aug. 1995.
- SCHIFFMAN, S.S.; STUDWELL, C.E.; LANDERMAN, L.R.; BERMAN, K.; SUNDY, J.S. Symptomatic effects of exposure to diluted air sampled from a swine confinement atmosphere on healthy human subjects. **Environ Health Perspect**, v. 113, n. 5, p. 567-76, may. 2005.
- SCHIFFMAN, S.S.; WILLIAMS, C.M. Science of odor as a potential health issue. **J Environ Qual**, v. 34, n. 1, p. 129-38, jan. 2005.
- SCHIRMER, W.N.; LACEY, M.E.Q.; LISBOA, H.M.; VIEIRA, M.; ROSSO, L.; CAMPOS, G.F., *et al.* Análises olfatométricas para determinação das características do odor no manguezal do Itacorubi, município de Florianópolis, Santa Catarina. **Revista de Ciências Ambientais**, v. 2, n. 1, p. 57-72, 2008.
- SCHULTE, L.H.; JÜRGENS, T.P.; MAY, A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? **J Headache Pain**, v. 16, n. 1, p. 14, feb. 2015.
- SELEKLER, H.M.; KAVUK, I.; AGELINK, M.W.; KOMSUOGLU, S. Questioning aggravation of the headache during migraine attacks. **Eur J Med Res**, v. 9, n. 5, p. 279-81, may. 2004.
- SEYHAN, N.; JASHARLLARI, L.; KAYAPINAR, M.; SAVACI, N. An unusual cause of cold injury: liquified petroleum gas leakage. **Ulus Travma Acil Cerrahi Derg**, v. 17, n. 6, p. 561-2, nov. 2011.
- SILVA-NÉTO, R.P. Phenytoin in the treatment of osmophobia in migraine patient – a case report. **J Clin Case Rep**, v. 6, n. 3, mar. 2016. doi: 10.4172/2165-7920.1000749. [Epub ahead of print].
- SILVA-NÉTO, R.P. Evaluation of the frequency and intensity of osmophobia between headache attacks in migraine patients through an osmophobia diary. **J Neurol Res**, v. 5, n. 1-2, p. 160-6, apr. 2015.
- SILVA-NÉTO, R.P.; PERES, M.F.P.; VALENÇA, M.M. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. **J Neurol Sci**, v. 339, n. 1-2, p. 118-22, apr. 2014b.
- SILVA-NÉTO, R.P.; PERES, M.F.P.; VALENÇA, M.M. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. **Cephalalgia**, v. 34, n. 1, p. 14-21, jan. 2014a.
- SILVA-NÉTO, R.P. A evolução do conhecimento em cefaleia. In: _____. **Cefaleia: aspectos históricos e tópicos relevantes**. Teresina: Halley, 2013a. cap. 1, p. 17-37.
- SILVA-NÉTO, R.P. Cefaleia e os odores. In: _____. **Cefaleia: aspectos históricos e tópicos relevantes**. Teresina: Halley, 2013b. cap. 7, p. 117-37.

- SILVA-NÉTO, R.P. Osmophobia and headache triggered by odors in patients with migraine and tension-type headache [abstract]. **Headache Medicine**, v. 3, n. 3, p. 101, jul.-set. 2012b.
- SILVA-NÉTO, R.P. Osmofobia e cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional. 2012. 88 f. Dissertação. (Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012a.
- SILVA-NÉTO, R.P.; ALMEIDA, K.J.S.; VALENÇA, M.M. Validação da osmofobia como critério diagnóstico de migrânea. In: Congresso Brasileiro de Cefaleia, XXV, São Paulo. Anais... Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Cefaleia, 2011. p. 115-6.
- SJÖSTRAND, C.; SAVIC, I.; LAUDON-MEYER, E.; HILLERT, L.; LODIN, K.; WALDENLIND, E. Migraine and olfactory stimuli. **Curr Pain Headache Rep**, v. 14, n. 3, p. 244-51, jun. 2010.
- SNYDER, R.D.; DRUMMOND, P.D. Olfaction in migraine. **Cephalalgia**, v. 17, n. 7, p. 729-32, nov. 1997.
- SPIERINGS, E.L.; RANKE, A.H.; HONKOOP, P.C. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. **Headache**, v. 41, n. 6, p. 554-8, jun. 2001.
- STANKEWITZ, A.; MAY, A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. **Neurology**, v. 77, n. 5, p. 476-82, aug. 2011.
- TAKEDA, A.; SAITO, N.; BABA, T.; KIKUCHI, A.; SUGENO, N.; KOBAYASHI, M., *et al.* Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. **J Neurol Sci**, v. 289, n. 1-2, p. 36-9, feb. 2010.
- TARBAH, F.A.; SHAHEEN, A.M.; BENOMRAN, F.A.; HASSAN, A.I.; DALDRUP, T. Distribution of dimethoate in the body after a fatal organophosphate intoxication. **Forensic Sci Int**, v. 170, n. 2-3, p. 129-32, aug. 2007.
- TEKLE-HAIMANOT, R.; SERAW, B.; FORSGREN, L.; EKBOM, K.; EKSTEDT, J. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. **Cephalalgia**, v. 15, n. 6, p. 482-8, dec. 1995.
- VERNASSIÈRE, C.; PETITPAIN, N.; MARTIN, S.; TRÉCHOT, P.; BARBAUD, A.; SCHMUTZ, J.L. 8-Methoxypsoralen and neurological disorders: from dysosmia to migraine. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 22, n. 4, p. 217-8, aug. 2006.
- VIARO, F.; MAGGIONI, F.; MAMPRESO, E.; ZANCHIN, G. Osmophobia in secondary headaches. In: Proceedings of 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies, 2009 Sep 12-15; Florence, Italy. **Eur J Neurol**, v. 16, n. 96, p. 1107, sep. 2009.
- VINGEN, J.V.; SAND, T.; STOVNER, L.J. Sensitivity to various stimuli in primary headaches: a questionnaire study. **Headache**, v. 39, n. 8, p. 552-8, sep. 1999.

- WATANABE, K.; UMEZU, K.; KURAHASHI, T. Human olfactory contrast changes during the menstrual cycle. **Jpn J Physiol**, v. 52, n. 4, p. 353-9, aug. 2002.
- WELGE-LUESSEN, A.; TEMMEL, A.; QUINT, C.; MOLL, B.; WOLF, S.; HUMMEL, T. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 218-21, feb. 2001.
- WHITING, A.C.; MARMURA, M.J.; HEGARTY, S.E.; KEITH, S.W. Olfactory acuity in chronic migraine: a cross-sectional study. **Headache**, v. 55, n. 1, p. 71-5, jan. 2015.
- WHITLEY, E.; BALL, J. Statistics review 4: sample size calculations. **Critical Care**, v. 6, n. 4, p. 335-41, may. 2002.
- ZABALZA ESTÉVEZ, R.; PAGOLA VILLAR, C.; ALDALUR ARRIGORRIALDE, M. Anosmia due to fibrous dysplasia. **Neurología**, v. 24, n. 5, p. 336-7, jun. 2009.
- ZALD, D.H.; PARDO, J.V. Functional neuroimaging of the olfactory systems in humans. **Int J Psychophysiol**, v. 36, n. 2, p. 165-81, mar. 2000.
- ZANCHIN, G.; DAINESE, F.; TRUCCO, M.; MAINARDI, F.; MAMPRESO, E.; MAGGIONI, F. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. **Cephalalgia**, v. 27, n. 9, p. 1061-8, sep. 2007.
- ZANCHIN, G.; DAINESE, F.; MAINARDI, F.; MAMPRESO, E.; PERIN, C.; MAGGIONI, F. Osmophobia in primary headaches. **J Headache Pain**, v. 6, n. 4, p. 213-5, sep. 2005.
- ZARGARI, O. Methotrexate, hyperosmia, and migraine. **Dermatol Online J**, v. 12, n. 7, p. 28, dec. 2006.
- ZARZO, M.; STATON, D.T. Identification of latent variables in a semantic odor profile database using principal component analysis. **Chem Senses**, v. 31, n. 8, p. 713-24, oct. 2006.
- ZAYAS, V.; MAINARDI, F.; MAGGIONI, F.; ZANCHIN, G. Sympathy for Pontius Pilate. Hemicrania in M. A. Bulgakov's *The Master and Margarita*. **Cephalalgia**, v. 27, n. 1, p. 63-7, jun. 2007.

ANEXO A – Carta de alergênicos da fragrância testada

Special Ingredients
Substances considered as allergens according to
the 7th Amendment to the EU Cosmetics Directive
(26 SCCP products)

CEP 06795-040 Taboão da Serra,
 07. July. 2015
 page 1 of 1

Product number: **LE213155**
 Product name: **SEDUCTION**

CAS	Substance chemical name / INCI - Name (as such, from essential oils and as carry over)	Concentration (%)
80-54-6	2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde / Butylphenyl Methylpropional	0,470
127-51-5	3-Methyl-4-(2,6,6-tri-methyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-one / Alpha - Isomethyl Ionone	0,036
122-40-7	Amylcinnamal / Amyl Cinnamal	0,008
101-85-9	Amylcinnamylalcohol / Amylcinnamyl Alcohol	n.d.
105-13-5	Anisylalcohol / Anise Alcohol	n.d.
100-51-6	Benzyl alcohol / Benzyl Alcohol	0,007
120-51-4	Benzyl benzoate / Benzyl Benzoate	0,119
103-41-3	Benzyl cinnamate / Benzyl Cinnamate	n.d.
118-58-1	Benzyl salicylate / Benzyl Salicylate	0,490
104-55-2	Cinnamal / Cinnamal	n.d.
104-54-1	Cinnamic alcohol / Cinnamyl Alcohol	0,017
5392-40-5	Citral / Citral	0,007
106-22-9	Citronellol / Citronellol	0,081
91-64-5	Coumarin / Coumarin	0,083
97-53-0	Eugenol / Eugenol	0,016
4602-84-0	Farnesol / Farnesol	n.d.
106-24-1	Geraniol / Geraniol	0,020
101-86-0	Hexyl cinnamaldehyde / Hexyl Cinnamal	1,292
31906-04-4	Hydroxy-methylpentylcyclohexenecarboxaldehyde / Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde	0,133
107-75-5	Hydroxycitronellal / Hydroxycitronellal	0,247
97-54-1	Isoeugenol / Isoeugenol	n.d.
5989-27-5	Limonene (d-and l-Limonene) / Limonene	0,148
78-70-6	Linalool / Linalool	0,517
111-12-6	Methyl heptine carbonate / Methyl 2-Octynoate	n.d.
90028-68-5	Oak moss extract / Evernia Prunasti (Oakmoss) Extract	n.d.
90028-67-4	Treemoss extract / Evernia Furfuracea (Treemoss) Extract	n.d.

(determination level 1 ppm / n.d. = not detectable)

The declaration is a result of a calculatory analysis of the formula.

Symrise

This is a computer printout and has therefore not been signed by hand.

ANEXO B – Aprovação em Comitê de Ética**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: MODELO EXPERIMENTAL DE DIFERENCIAÇÃO POR ODORES ENTRE MIGRÂNEA E OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS

Pesquisador: RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA NÉTO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12743813.4.0000.5209

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 273.768

Data da Relatoria: 24/04/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto visa caracterizar a estimulação olfatória como fator de deflagração de crises de cefaleia entre migrânea e outras cefaleias primárias é um estudo prospectivo, experimental controlado duplo cego. Será realizado em uma Universidade pública tendo como participantes alunos do curso de medicina na faixa etária de 18 a 60 anos. Será realizado por 2 examinadores um para diagnosticar a presença e tipo de cefaleia segundo critérios do ICHD II(IHA,2004) e outro pra submeter a estímulo olfatórios registrando os efeitos da exposição. A análise estatística será realizada por epi info versão 7.09.34/2012 e teste de quiquadrado ou teste de Fisher e ou Teste de Wald Wolfowitz.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar a estimulação olfatória como fator de deflagração de crises de cefaleia e diferenciação entre migrânea e outras cefaleias primárias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: o pesquisador relata a ocorrência de cefaleia quando a exposição de estimulação olfatória e outro sintoma associado.

Benefícios: disponibilizar dados sobre cefaleia por estimulação olfatória e melhor orientação para tratamento das crises de cefaleia.

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335
Bairro: Centro/Sul **CEP:** 64.001-280
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3221-6658 **Fax:** (86)3221-4740 **E-mail:** comitedeeticauespi@hotmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
PIAÚÍ - UESPI

Continuação do Parecer: 273.768

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerando a prevalência de 12,5% no Brasil de migrânea uma doença neurológica crônica e que para o tratamento profilático, é importante conhecer o agente desencadeador no sentido de evitar a exposição, o presente projeto disponibilizará dado para melhor tratamento e prevenção da migrânea por estímulo olfatório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram contemplados todos os termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com a análise, conforme a Resolução 196/96 (CNS/MS) e seus complementares, o presente projeto de pesquisa apresenta o parecer APROVADO por apresentar todas as solicitações indicadas na versão anterior.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 16 de Maio de 2013

Assinador por:

LUCIANA SARAIVA E SILVA
(Coordenador)
Coordenadora do CEP / UESPI
Matrícula: 179554-9

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335
Bairro: Centro/Sul CEP: 64.001-280
UF: PI Município: TERESINA
Telefone: (86)3221-6658 Fax: (86)3221-4740 E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	
Identificação do Projeto de Pesquisa	
Título do projeto: MODELO EXPERIMENTAL DE DIFERENCIAÇÃO POR ODORES ENTRE MIGRÂNEA E OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS	
Área do conhecimento: Neurologia – Cefaleia	
Curso: Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – Universidade Federal de Pernambuco	
Local do estudo: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí – Rua Olavo Bilac, 2335/Centro – Teresina-PI Fone: (86) 3221-4749	
Número de sujeitos na Universidade: 271 estudantes	
Número de sujeitos na pesquisa: 158 estudantes	
Patrocinador da pesquisa: não há	
Nome do orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença	
Nome do co-orientador: Prof. Dr. Mário Fernando Pietro Peres	
Nome do pesquisador: Dr. Raimundo Pereira da Silva-Néto	
Endereço: Rua Leôncio Ferraz, 1349 – Morada do Sol – Teresina, Piauí CEP: 64056-540 Fone: (86) 3305-6866 E-mail: neurocefaleia@terra.com.br	

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima identificado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração, neste estudo, será de muita importância para nós, mas, se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará qualquer prejuízo. Leia com atenção todos os itens abaixo e, se tiver qualquer dúvida, faça perguntas para que você possa entender os detalhes da presente pesquisa.

- O objetivo da pesquisa é analisar a deflagração de crises de cefaleia em pacientes com cefaleias primárias, das quais a enxaqueca é um exemplo, após exposição a um odor.
- Você foi escolhido entre os estudantes de medicina de sua faculdade e, após responder a um questionário sobre cefaleia, deverá inalar uma substância que tem odor (o perfume), a qual você tem contato no seu cotidiano.
- Os benefícios esperados serão: oferecer a você a possibilidade de se estudar mais sobre sua doença e melhor lhe orientar para evitar as crises de cefaleia.
- Os possíveis desconfortos poderão ser você apresentar uma crise de cefaleia ou algum outro sintoma associado, como náusea e/ou vômito.
- Caso você apresente uma crise de cefaleia ou náusea e/ou vômito, será, imediatamente, medicado com analgésicos e/ou antieméticos.
- A sua participação, neste projeto, é isenta de qualquer despesa e tem como objetivo auxiliar no diagnóstico de outros pacientes com doenças iguais ou semelhantes à sua e no início do tratamento com maior brevidade.
- Você tem a liberdade de desistir ou de interromper sua colaboração nesta pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A sua desistência não causará qualquer prejuízo à sua saúde ou ao seu bem-estar físico.

Declaro que obtive todas as informações e esclarecimentos necessários, quanto às dúvidas por mim apresentadas e que:

- Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas ou congressos, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados e minha identidade não seja revelada.
- Poderei consultar o pesquisador responsável Dr. Raimundo Pereira Silva-Néto, fone (86) 3221-4749, sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo.
- Poderei também procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí, caso julgue que um ou mais itens desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não estão sendo obedecidos pelo Médico Pesquisador.
- Tenho a garantia de tomar conhecimento, pessoalmente, do(s) resultado(s) parcial(is) e final(is) desta pesquisa.

QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE			
NOME:			
RG:	DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____		
Endereço:			
N°	Apto:	Bairro:	
Cidade:	CEP:	Fone:	
Assinatura:			

APÊNDICE C – Questionário para Seleção da Amostra*Pesquisador 1*

Nome: _____	
Idade: <input type="text"/> anos	Sexo: <input type="checkbox"/> fem <input type="checkbox"/> masc
Você teve cefaleia nos últimos 12 meses?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe informar
Continuar o questionário se respondeu “Sim” para a pergunta acima	
Tem cefaleia desde quando?	<input type="checkbox"/> < 3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 7-12 meses <input type="checkbox"/> > 12 meses
Apresentou quantos episódios?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 a 4 <input type="checkbox"/> 5 a 9 <input type="checkbox"/> 10 a 19 <input type="checkbox"/> ≥ 20
Qual a duração das crises?	<input type="checkbox"/> < 4 horas <input type="checkbox"/> 4 a 72 horas <input type="checkbox"/> ≥ 72 horas
Quantos dias de cefaleia por mês	<input type="checkbox"/> < 15 dias <input type="checkbox"/> ≥ 15 dias
Qual a localização da dor?	<input type="checkbox"/> unilateral <input type="checkbox"/> bilateral <input type="checkbox"/> irregular
Qual o caráter ou qualidade da dor?	<input type="checkbox"/> pulsátil <input type="checkbox"/> peso ou pressão <input type="checkbox"/> pontadas <input type="checkbox"/> outra
Qual a intensidade da dor?	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/> explosiva
É agravada por atividade física de rotina?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não sabe informar
É precedida ou acompanhada de aura?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Qual tipo? _____ Qual a duração? _____
Quais as manifestações associadas?	<input type="checkbox"/> náusea e/ou vômitos <input type="checkbox"/> fotofobia e fonofobia <input type="checkbox"/> fotofobia ou fonofobia <input type="checkbox"/> osmofobia <input type="checkbox"/> sintomas autonômicos Qual(is)? _____ <input type="checkbox"/> nenhuma
A cefaleia é desencadeada por odores?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não sabe informar
A cefaleia preenche critério para qual diagnóstico?	
Migrânea	<input type="checkbox"/> sem aura <input type="checkbox"/> com aura
Cefaleia do tipo tensional	<input type="checkbox"/> episódica <input type="checkbox"/> crônica
Outra cefaleia primária	Qual? _____
Atualmente, faz profilaxia de alguma cefaleia primária?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

APÊNDICE D – Questionário para Estimulação Olfatória*Pesquisador 2*

Nome:	_____		
Idade:	<input type="text"/> anos	Sexo:	<input type="checkbox"/> fem <input type="checkbox"/> masc
Você está sem cefaleia há mais de 48 horas?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	

Estimulação olfatória com perfume

Data da estimulação:	____/____/____, às ____ horas ____ minutos			
Houve surgimento de cefaleia?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (Horário: ____ horas ____ minutos)			
Surgimento de outros sintomas	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (Horário: ____ horas ____ minutos)			
Quais foram os sintomas?				
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Vômitos	<input type="checkbox"/> Fotofobia	<input type="checkbox"/> Fonofobia	<input type="checkbox"/> Outros

APÊNDICE E – Artigo publicado na revista *Cephalalgia*

Original Article

Cephalalgia  International Headache Society
An International Journal of Headache**May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches?**

Cephalalgia
0(0) 1–9
© International Headache Society 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102416636098
cep.sagepub.com



Raimundo Pereira Silva-Néto¹, Ânderson Batista Rodrigues²,
Dandara Coelho Cavalcante²,
Pedro Henrique Piauilino Benvindo Ferreira³,
Ema Pereira Nasi⁴, Kamila Maria de Holanda Sousa⁴,
Mário Fernando Pietro Peres⁵ and Marcelo Moraes Valença⁶

Abstract

Objectives: The objective of this article is to characterize olfactory stimulation as a trigger of headaches attacks and differentiation between migraine and other primary headaches.

Participants and methods: The study was prospective and experimental, with comparison of groups. A total of 158 volunteers (73 men and 85 women) were diagnosed with primary headaches, according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version) (ICHD-3β). The study was conducted by two examiners; one of them was assigned to diagnose the presence and type of primary headache, while the other was responsible for exposing the volunteers to odor and recording the effects of this exposure.

Results: Of the 158 volunteers with headache, there were 72 (45.6%) cases of migraine and 86 (54.4%) with other primary headaches. In both groups, there were differences in headache characteristics ($\chi^2 = 4.132$; $p = 0.046$). Headache attacks (25/72; 34.7%) and nausea (5/72; 6.9%) were triggered by odor only in patients with migraine, corresponding to 19.0% (30/158) of the sample, but in none with other primary headaches ($\chi^2 = 43.78$; $p < 0.001$). Headache occurred more often associated with nausea ($p = 0.146$) and bilateral location ($p = 0.002$) in migraineurs who had headache triggered by odor. Headache was triggered after 118 ± 24.6 min and nausea after 72.8 ± 84.7 min of exposure to odor.

Conclusions: The odor triggered headache attacks or nausea only in migraineurs. Therefore, headache triggered by odors may be considered a factor of differentiation between migraine and other primary headaches and this trigger seems very specific of migraine.

Keywords

Primary headaches, migraine, triggers, odors, osmophobia

Date received: 27 November 2015; revised: 21 January 2016; 25 January 2016; accepted: 28 January 2016

Introduction

Odors, pleasant or unpleasant, are volatile molecules and, when inhaled, they act as a stimulus to the olfactory system and trigger nerve impulses that are transmitted to the brain (1). In addition to its physiological function in olfaction, these substances are closely related to primary headaches (2–10).

Osmophobia, defined as an intolerance factor to odors, both during and between headache attacks and the triggering of headache attacks, is recognized as an action of odors in primary headaches (2,3,5,11–13).

¹Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, Brazil

²Federal University of Piauí, Brazil

³Integral Differential Faculty, Facid/DeVry, Brazil

⁴Pharmaceutical, Botica Pharmacies, Brazil

⁵Education and Research Israelite Institute Albert Einstein, Brazil

⁶Neurology and Neurosurgery, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

Corresponding author:

Raimundo Pereira Silva-Néto, Federal University of Pernambuco, Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Avenida Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, Recife, PE 50670-901, Brazil. Email: netoesperantina@terra.com.br

The literature is scarce regarding the role of odors in secondary headaches (14).

In low concentrations, often well tolerated by the patient (6), odors, especially perfume (4,6,7,9,10), trigger headache attacks almost exclusively in migraine patients in a frequency ranging from 28.8% to 70.0% (6,4,8,9,15,16), but there is one case report in which the odors trigger headache in patients with cluster headache (17).

Osmophobia during headache attacks occurs more frequently in migraine (2,5,10,18,19), but it has been reported in patients with tension-type headache and cluster headache in several studies (2,5,7,19,20). In the period between headache attacks, it is described only in migraines (3,5,8).

Despite the relevance of odors as a trigger of headache attacks in migraine patients, to date, no experimental study has been conducted to demonstrate that odors trigger headache attacks. All previous studies are observational and odor as a headache trigger was found in interviews with migraine patients.

Therefore, our research is important because this is the first experimental study conducted in order to characterize olfactory stimulation as a triggering factor of headache attacks and as a factor of differentiation between migraine and other primary headaches, in addition to determining the time of appearance of headache after exposure of the patient to odor.

Participants and methods

Study design and participants

This was a prospective, experimental study with comparison groups. The sample consisted of 158 participants (73 men and 85 women), who were diagnosed with primary headaches (72 with migraine and 86 with other primary headaches), according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders, Third Edition (beta version) (ICHD-3 β) (21). The sample was selected among medical students enrolled in a public university located in Teresina, Piauí, Brazil, who were invited to participate in this research.

The sample was stratified based on the definition of two classes: diagnosis of primary headache, established as migraine and other primary headaches; and headache triggered by odors, referred to as present or absent. After randomization, when a selected volunteer did not meet the inclusion criteria or did not want to participate, another one of the same sex was chosen.

Inclusion and exclusion criteria

Volunteers aged between 18 and 50 years, with a diagnosis of primary headache according to the diagnostic criteria of ICHD-3 β (21), and who agreed to submit to

an interview and olfactory stimulation that would integrate the research, were included in the study. The study excluded volunteers who reported daily or almost daily headache, no headache in the last 12 months, with an association between two or more primary headaches, concurrently or at different times, using migraine prophylaxis, secondary headaches, associated diseases or medications that compromised the olfaction, history of allergy to any of the perfume components inhaled, women with headache only during menstruation, and pregnant women.

All participants underwent a thorough medical history. Only primary headache, according to the diagnostic criteria of the ICHD-3 β (21), were included in our research. When the participants did not meet diagnostic criteria for migraine, tension-type headache, trigeminal autonomic cephalalgias or other primary headache disorders (primary cough headache, primary exercise headache, primary headache associated with sexual activity, primary thunderclap headache, cold-stimulus headache, external-pressure headache, primary stabbing headache, nummular headache, hypnic headache and new daily persistent headache), the headaches were classified as secondary headaches and the individuals were excluded from the research.

Data collection

After the individuals fulfilled the inclusion and exclusion criteria, a structured interview was conducted by the first researcher, based on a questionnaire to diagnose the presence and type of primary headache. The second researcher was responsible for the exposure of volunteers to the odor and the recording of the effects of this exposure.

Although the study was not double-blind, there was a blinding by restricting to each examiner the information generated by them. The first researcher did not know which patients had headaches triggered by odors and the second researcher and patient did not know the diagnosis.

The olfactory stimulation was performed by inhalation of a floral scent source for 60 seconds by a volunteer who should have had no headache for at least 48 hours before the time of the olfactory stimulation. Next, he or she was monitored for 24 hours by telephone to detect the appearance of headache or other symptoms and when they appeared.

Statistical analysis

Once the information was organized in the database, the Epi InfoTM 7, 7.1.5.0 version of 19 March 2015, for statistical analysis was used. The chi square test with Yates correction for differences between averages of

unpaired samples was used, assuming a significance level of 0.05.

Ethical aspects

This study was approved by the Ethics in Research Involving Human Subjects Committee at the State University of Piauí, Brazil, protocol number 273.768 and the Presentation Certificate to Ethics Assessment, registry number 12743813.4.0000.5209, on May 16, 2013. All participants signed the informed consent form.

Results

The sample studied consisted of 158 volunteers, 73 men and 85 women who reported headaches and were characterized by a mean age of 22.7 ± 3.1 years, ranging between 18 and 34 years old.

When establishing the diagnosis of headache, it was found that 72 (45.6%) volunteers had migraine and 86 (54.4%) met the criteria for other primary headaches, as shown in Table 1. Among the migraines, the most frequent reference was to migraine without aura (59/72; 81.9%). As for the other headaches, there was a prevalence of episodic tension-type headache, followed in frequency by primary stabbing headache, primary exercise headache and primary headache associated with sexual activity (Table 1).

Considering only the cases diagnosed with headache, the group with migraine had an average age of 22.5 ± 3.1 years and a median of 22.0 years. In the group with other primary headaches, the average age equaled 22.9 ± 3.1 years and a median of 22.5 years. These differences were not significant ($t_{\text{mean}} = 0.666$; $p = 0.566$).

In Table 2, we observe the characteristics of headaches diagnosed in 158 cases. There was a significant difference among the volunteers diagnosed with

migraine and those with other primary headaches. The cases of migraine, compared with other primary headaches, showed a predominance of females (73.6%), with a frequency greater than 20 headache attacks in the last year (86.1%), attacks lasting 4 to 72 hours (65.3%), unilateral location of pain (68.1%), pulsatile character (87.5%), worsening of headache with physical activity (63.5%), and exclusively visual aura (18.1%).

In the other primary headaches, more frequent characteristics were male (62.8%), varying from one to more than 20 headache attacks in the last year (61.6%), duration of less than 4 hours (72.1%), bilateral location (75.6%), characterized by dull/pressure or stabbing (87.2%), and photophobia or phonophobia (48.8%) as associated symptoms. Note that six (3.4%) volunteers referred to osmophobia as a symptom of migraine, isolated or associated with other symptoms (Table 2).

When considering the characteristics of headache for differentiation of volunteers with migraine from those with other primary headaches, it was found that the two groups were statistically distinct ($\chi^2 = 4.132$; $p = 0.046$).

Among the 158 volunteers who underwent olfactory stimulation, there were 30 (19.0%) patients who presented a triggering of headache or other symptom without headache. All 30 patients were diagnosed with migraine, thus characterizing the positivity of olfactory stimulation. This difference was significant compared with those who had other primary headaches ($\chi^2 = 43.78$; $p < 0.001$).

Distribution of the frequency of positivity of olfactory stimulation is observed in Figure 1, according to the established diagnosis for 158 individuals with primary headaches. In 34.7% (25/72) of migraineurs, headache with and without associated symptoms was triggered by odor and in 6.9% (5/72) only nausea without headache was triggered by it.

It was discovered that all cases of positive olfactory stimulation occurred in individuals with migraine, thus this group was compared with a group of migraineurs in whom the odor did not induce headache, as shown in Table 3. All variables used for characterization of migraine unrelated to olfactory stimulation were similar in both groups, but the group in which the olfactory stimulation was positive had some specific characteristics.

Nausea after the olfactory stimulation came about isolated from other complaints, differently from what was reported by migraineurs during the interview when the nausea was always associated with other manifestations of migraine.

Regarding the location of the pain, there was a significant difference between the groups with positive and negative olfactory stimulation. In the migraineurs in

Table 1. Distribution of established diagnoses for 158 volunteers.

Categories	Frequency	
	n	%
Migraine	72	45.6
Without aura ^a	59	81.9
With aura ^a	13	18.1
Other primary headaches	86	54.4
Episodic tension-type headache ^a	50	58.1
Primary stabbing headache ^a	19	22.1
Primary exercise headache ^a	15	17.5
Primary headache associated with sexual activity ^a	2	2.3

^aPercentage calculated on the total of the respective category.

Table 2. Distribution of characteristics of established diagnoses for 158 volunteers with headache.

Variables	Categories	Diagnosis		p value
		Migraine n (%)	Other primary headaches n (%)	
Sex	Female	53 (73.6)	32 (37.2)	<0.001
	Male	19 (26.4)	54 (62.8)	
Age class (years)	≤20	18 (25.0)	19 (22.1)	0.773
	21–27	50 (69.4)	60 (69.8)	
	28–34	4 (5.6)	7 (8.1)	
Onset of pain (months)	≤12	2 (2.8)	–	0.409
	>12	70 (97.2)	86 (100.0)	
Episodes in the last 12 months	1 to 4	–	5 (5.8)	<0.001a
	5 to 9	2 (2.8)	9 (10.5)	
	10 to 19	8 (11.1)	19 (22.1)	
Duration of headache attacks (hours)	≤20	62 (86.1)	53 (61.6)	<0.001b
	<4	22 (30.5)	62 (72.1)	
	4 to 72	47 (65.3)	11 (12.8)	
Pain location	>72	3 (4.2)	13 (15.1)	<0.001c
	Unilateral	49 (68.1)	2 (2.3)	
	Bilateral	23 (31.9)	65 (75.6)	
Pain character	Irregular	–	19 (22.1)	<0.001d
	Pulsatile	63 (87.5)	11 (12.8)	
	Dull or pressure	9 (12.5)	59 (68.6)	
Pain intensity	Stabbing	–	16 (18.6)	0.080
	Mild	1 (1.4)	29 (33.7)	
	Moderate	49 (68.0)	42 (48.9)	
	Severe	19 (26.4)	10 (11.6)	
Worsening of headache with physical activitye	Very severe	3 (4.2)	5 (5.8)	<0.001
	No	22 (30.5)	77 (89.5)	
Aura presence	Yes	47 (65.3)	9 (10.5)	<0.001
	No	59 (81.9)	86 (100.0)	
Associated symptoms	Yes	13 (18.1)	–	<0.001
	None	–	44 (51.2)	
	Photophobia or phonophobia	–	42 (48.8)	
	Photophobia and phonophobia	31 (43.0)	–	
	Nausea, vomiting, photophobia and phonophobia	28 (38.9)	–	
	Nausea and vomiting	7 (9.7)	–	
	Nausea, vomiting and osmophobia	3 (4.2)	–	
	Nausea, vomiting, photophobia, phonophobia and osmophobia	2 (2.8)	–	
	Osmophobia	1 (1.4)	–	

p values calculated using the chi-square test, comparing: ^a<20 episodes in the last 12 months versus ≥ 20 episodes in the last 12 months; ^bheadache attacks lasting < 4 hours versus ≥ 4 hours; ^cunilateral versus bilateral or irregular; ^dpulsatile versus dull/pressure or stabbing. ^eThree (4.2%) migraineurs could not inform about worsening headache with physical activity.

whom the olfactory stimulation triggered only nausea, pain was reported more frequently in a unilateral location. However, when the odor triggered headache, pain was most often bilaterally located (Table 3).

Regarding the time interval for positivity of olfactory stimulation, the mean was 118 minutes

(SEM=24.6 minutes) and the median was 60 minutes (interquartile range (IQR)=8–206 minutes) for the triggering of a headache; and an average of 72.8 minutes (SEM=84.7 minutes) with a median of 22 min (IQR=0–252 minutes) for the appearance of nausea. Significant differences were observed between the group

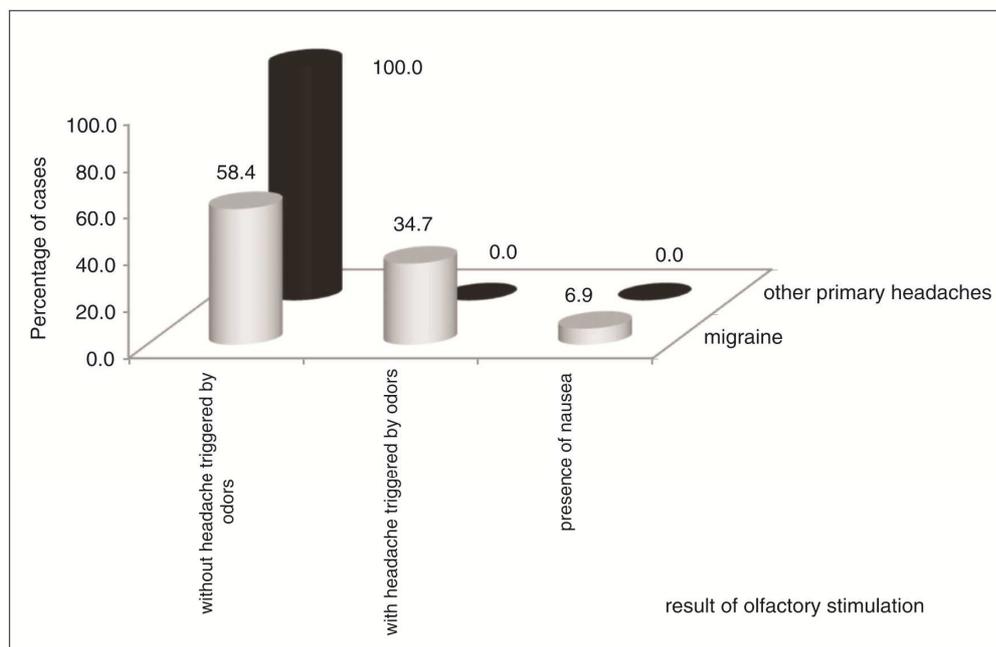


Figure 1. Distribution of the frequency of headache after olfactory stimulation, according to the diagnoses of 72 volunteers with migraine and 86 with other primary headaches.

with headache triggered by odor and the group with only nausea when compared to the group in which the odor did not induce headache, as shown in Figure 2.

In the 30 migraineurs in whom the olfactory stimulation was positive, headaches triggered by odor occurred in 18 (60.0%) of them, averaging 133 minutes after stimulus and ranging between 6 minutes and 260 minutes; seven (23.3%) had headache triggered by odor associated with symptoms such as nausea and, more rarely, photophobia or phonophobia and photophobia. In all these cases, nausea preceded the headache (median of 20 minutes versus 60 minutes for pain) and occurred in isolation. However, photophobia, alone or combined, was triggered concurrent with the headache. Finally, five (16.7%) migraineurs reported nausea as a single symptom in a mean time of 77 minutes and a median of 20 minutes (Table 4).

Discussion

In this study, two groups of volunteers diagnosed with migraine or other primary headaches were compared by olfactory stimulation to evaluate odor as a trigger of headache or other symptoms. Therefore, in order to obtain consistent and valid data, a correct diagnosis was established for each headache (Table 1), according to the criteria of ICHD-3 β (21).

In addition, we opted for the description of the characteristics of pain and associated manifestations, as these variables are specific to each headache, especially migraines, which may be used to differentiate between groups, as demonstrated in this study (Table 2).

The average age of the volunteers was low when we compare to other studies. Most authors found ages ranging between 38 and 44 years old (2–5) because the sample was from the general population. In our study, the volunteers were young medical students, whose ages ranged from 18 to 27 years old. Only one of them was 34 years old.

The perfume was selected for the olfactory stimulation because numerous studies have shown that it is the main odorant substance capable of triggering headache attacks in migraine patients (4,6,7,9,10). Other odorants also trigger headache when inhaled, but some should not be used in researches because of ethical implications, carcinogenic action and stimulation of nociceptive endings of the trigeminal nerve (22).

When migraine patients who have headache attacks triggered by odors are asked about the type of fragrance, half of them identify the scents with a floral source (10). Therefore, we have chosen a floral scent for olfactory stimulation of the participants of this research.

When there is increased olfactory acuity, odors in low concentrations are able to trigger headache attacks

Table 3. Distribution of the characteristics of migraine in 72 migraineurs according to the presence of headache triggered by odors.

Variables	Categories	Negative test 42 (58.3%)	Positive test 30 (41.7%)		p value
			with headache	with nausea	
Sex	Female	33 (78.6)	18 (72.0)	2 (40.0)	0.956
	Male	9 (21.4)	7 (28.0)	3 (60.0)	
Age class (years)	≤20	12 (28.6)	6 (24.0)	–	0.886
	21–27	27 (64.3)	19 (76.0)	4 (80.0)	
	28–34	3 (7.1)	–	1 (20.0)	
Onset of pain (months)	3–6	1 (2.4)	–	–	0.770a
	7–12	–	1 (4.0)	–	
	>12	41 (97.6)	24 (96.0)	5 (100.0)	
Episodes in the last 12 months	5 to 9	2 (4.8)	–	–	0.464b
	10 to 19	2 (4.8)	5 (20.0)	1 (20.0)	
	≥20	38 (90.4)	20 (80.0)	4 (80.0)	
Duration of headache attacks (hours)	<4	11 (26.2)	9 (36.0)	2 (40.0)	0.643c
	4 to 72	29 (69.0)	15 (60.0)	3 (60.0)	
	>72	2 (4.8)	1 (4.0)	–	
Pain location	Unilateral	35 (83.3)	11 (44.0)	3 (60.0)	0.002
	Bilateral	7 (16.7)	14 (56.0)	2 (40.0)	
Pain character	Pulsatile	37 (88.1)	21 (84.0)	5 (100.0)	0.779
	Dull or pressure	5 (11.9)	4 (16.0)	–	
Pain intensity	Mild or moderate	28 (66.7)	18 (72.0)	4 (80.0)	0.940
	Severe or very severe	14 (33.3)	7 (28.0)	1 (20.0)	
Worsening of headache with physical activity	No	15 (35.7)	9 (36.0)	1 (20.0)	0.925
	Yes	27 (64.3)	16 (64.0)	4 (80.0)	
Aura presence	No	33 (78.6)	21 (84.0)	5 (100.0)	0.993
	Yes	9 (21.4)	4 (16.0)	–	
Associated symptoms	Photophobia and phonophobia	17 (40.5)	12 (48.0)	2 (40.0)	0.146d
	Nausea, vomiting, photophobia and phonophobia	19 (45.2)	6 (24.0)	3 (60.0)	
	Nausea and vomiting	3 (7.1)	4 (16.0)	–	
	Nausea, vomiting and osmophobia	2 (4.8)	1 (4.0)	–	
	Nausea, vomiting, photophobia, phonophobia and osmophobia	1 (2.4)	1 (4.0)	–	
	Osmophobia	–	1 (4.0)	–	

p values calculated using chi-square test, comparing: ^aOnset of pain ≤ 12 months versus onset of pain > 12 months; ^b≥ 20 episodes in the last 12 months versus < 20 episodes in the last 12 months; ^cHeadache attacks with duration < 4 hours versus ≥ 4 hours; ^dWith symptom versus without symptom.

(23). Furthermore, olfactory sensitivity may be influenced by hormonal changes. Thus, more often, pregnant women and women with headaches only during menstruation present with, respectively, hyperosmia (24,25) and osmophobia (26,27). This explains why these women were not exposed to the odor in our study.

It was found that the odor triggered headache or nausea exclusively in volunteers diagnosed with migraine (Figure 1). The olfactory stimulation causing nausea without headaches indicates that this is also a characteristic of

migraine and may differentiate it from other primary headaches. These findings were similar to previous studies that also showed odors as triggers of migraine. In these studies, odors only triggered headache (4,6,8,9).

In our study, 34.7% of migraineurs had headaches triggered by odor, according to several previous observational studies, in which the odor triggered headaches in 28.8% to 70.0% of these patients. Moreover, none of these studies reported headache triggered by odors in other primary headaches either (4,6,8,9,15,16).

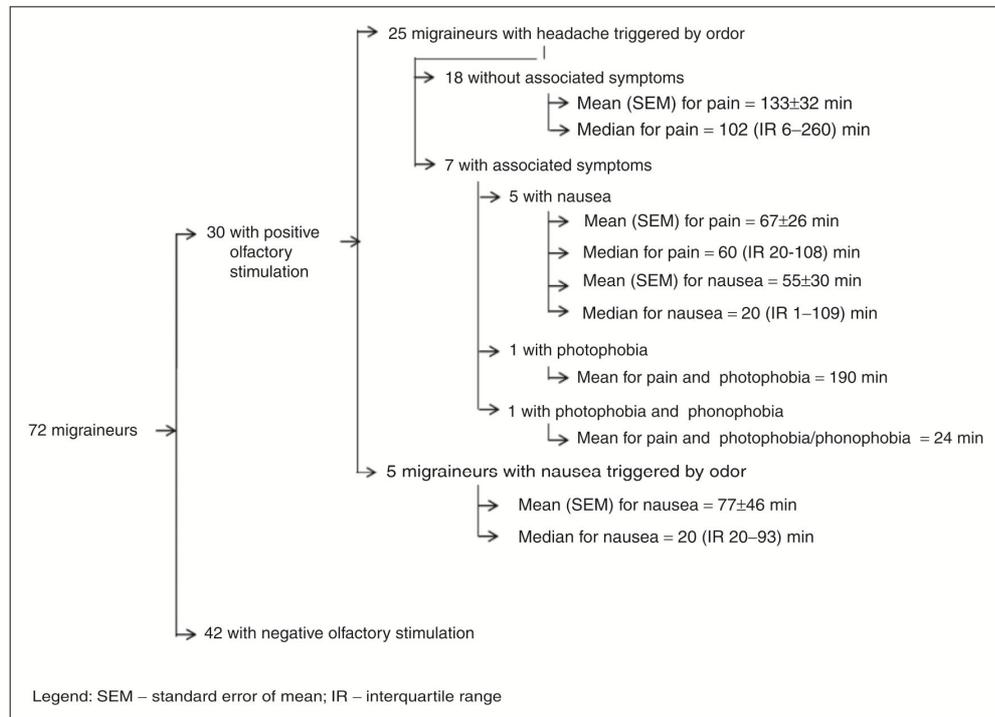


Figure 2. Distribution of frequency, mean and median time of onset of headache and associated symptoms of 30 migraineurs.

In view of the positive and negative results (41.7% versus 58.5%) of the olfactory stimulation in migraineurs, we compared them since they appeared to be different groups. For this, we have analyzed the variables that integrate the diagnostic criteria of the ICHD-3 β and that are used to define each group (Table 3). In these diagnostic criteria, migraine is characterized by unilateral location of the pain and the presence of nausea and/or vomiting associated with headaches (21).

We found that migraine characteristics are different when the headache attacks are triggered by odors. In most migraineurs headache was located bilaterally and nausea was the only concomitant symptom.

In the migraineurs who presented with positive olfactory stimulation, we have determined the time of onset of headache or nausea (Table 4 and Figure 2). We found that the mean time to the onset of headache was longer than that described in a previous study (25 minutes versus 133 minutes). This prior study was observational and it did not report the time of onset of nausea (4).

We do not know how long it takes to trigger headache attacks in migraine patients. So we may not say that the time of onset of headache attacks was long in this study because we have no comparative studies, and

to the best of our knowledge, this is the first experimental study on triggering headache by odor.

There is another characteristic that appears to be specific for migraine when the olfactory stimulation is positive. In this case, nausea is a symptom that occurs prior to headache and remains present after the olfactory stimulation. Furthermore, the odor may trigger nausea only.

There is much evidence of the association between odor and primary headaches, especially migraine, but despite this knowledge, the exact mechanism of action of the odors as migraine triggers is not known. However, one study showed increased activity of the limbic and brainstem during migraine attacks following olfactory stimulation, only for migraine patients. This finding shows the strong relationship between smell and the trigeminal nociceptive pathway in the pathophysiology of migraine (1,22,28).

There is also a hypothesis that the olfactory stimulus excites the locus coeruleus in migraine patients and causes noradrenaline release. Consequently, substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP) are released. These two potent and inflammatory vasodilatory substances trigger the painful phenomenon (4).

Recent studies have shown that inhalation of certain odors may cause severe attacks of headache by stimulation of the transient receptor potential ankyrin 1

Table 4. Distribution of mean and median elapsed times to onset of headache or nausea odors by 30 migraineurs with positive olfactory stimulation.

Symptoms triggered by olfactory stimulation	In the triggering of headache (minutes)		In the triggering of associated symptoms (minutes)	
	Mean (SEM)	Median (IQR)	Mean (SEM)	Median (IQR)
Headache (<i>n</i> = 25)	118 (24.6)	60 (8–206)	72.8 (84.7)	22 (0–252)
No associated symptoms (<i>n</i> = 18)	133 (32.0)	102 (6–260)	–	–
With associated symptoms (<i>n</i> = 7)				
Nausea (<i>n</i> = 5)	67 (26.0)	60 (20–108)	55 (30.0)	20 (1–109)
Photophobia (<i>n</i> = 1)	190	–	190	–
Photophobia and phonophobia (<i>n</i> = 1)	24	–	24	–
Nausea (<i>n</i> = 5)	–	–	77 (46.0)	20 (20–93)

SEM: standard error of mean; IR: interquartile range.

(TRPA1), a nonselective cation channel expressed in sensory neurons, and also by activation of the trigeminovascular system. Consequently, there are nociceptive responses and release of CGRP from trigeminal nerve terminals in the dura mater. Furthermore, TRPA1 activation may activate dural nociceptors and lead to central sensitization and cutaneous allodynia (1,29,30).

The knowledge that odors are triggers of migraine and time to onset of headache after exposure to the odor is based on observational studies, in which patients expressed their opinions in response to the

researcher's questions. Unlike this study, migraineurs underwent olfactory stimulation and the effects of the odors and were observed.

Conclusions

Odor triggered headache attacks or nausea only in migraineurs. Therefore, headaches triggered by odors may be considered a factor of differentiation between migraine and other primary headaches, and this trigger seems very specific of migraine.

Clinical implications

- Odors trigger headache attacks in migraine patients.
- Olfactory stimulation is a factor of differentiation between migraine and other primary headaches.

Acknowledgment

The authors thank teacher João Lívio Norberto for his help with the English language.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Kunkler PE, Zhang L, Pellman JJ, et al. Sensitization of the trigeminovascular system following environmental irritant exposure. *Cephalalgia* 2015; 35: 1192–1201.
2. Rocha-Filho PA, Marques KS, Torres RC, et al. Osmophobia and headaches in primary care: Prevalence, associated factors, and importance in diagnosing migraine. *Headache* 2015; 55: 840–845.
3. Silva-Néto RP. Evaluation of the frequency and intensity of osmophobia between headache attacks in migraine patients through an osmophobia diary. *J Neurol Res* 2015; 5: 160–166.
4. Silva-Néto RP, Peres MF and Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia* 2014; 34: 14–21.
5. Silva-Néto RP, Peres MF and Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci* 2014; 339: 118–122.
6. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, et al. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011; 31: 1023–1028.
7. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E, et al. Osmophobia in migraine classification: A multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2010; 30: 1486–1494.
8. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, et al. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 244–251.

9. Borini CA, Gatti FR, Grezos RML, et al. Odors as triggering and worsening factors in migraine. *Rev Neurocienc* 2008; 16: 38–40.
10. Zanchin G, Dainese F, Trucco M, et al. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1061–1068.
11. Schulte LH, Jürgens TP and May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: Mistaking symptoms for triggers? *J Headache Pain* 2015; 16: 14.
12. Hoffmann J and Recober A. Migraine and triggers: Post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 370.
13. Allais G, Acuto G, Benedetto C, et al. Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan. *Neurol Sci* 2010; 31: 115–119.
14. Viaro F, Maggioni F, Mampreso E, et al. Osmophobia in secondary headaches. In: Proceedings of 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies, 2009 Sep 12–15; Florence, Italy. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1107.
15. Carod-Artal FJ, Ezpeleta D, Martín-Barriga ML, et al. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraineurs in Brazil and Spain. A cross-cultural study. *J Neurol Sci* 2011; 304: 25–28.
16. Andress-Rothrock D, King W and Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache* 2010; 50: 1366–1370.
17. Benemei S, Appendino G and Geppetti P. Pleasant natural scent with unpleasant effects: Cluster headache-like attacks triggered by *Umbellularia californica*. *Cephalalgia* 2010; 30: 744–746.
18. Porta-Etessan J, Casanova I, García-Cobos R, et al. Análisis de la osmofobia en las cefaleas primarias. *Neurología* 2009; 24: 315–317.
19. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, et al. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005; 6: 213–215.
20. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, et al. Osmophobia in juvenile primary headaches. *Cephalalgia* 2008; 28: 825–831.
21. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (version beta). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
22. Stankewitz A and May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 2011; 77: 476–482.
23. Whiting AC, Marmura MJ, Hegarty SE, et al. Olfactory acuity in chronic migraine: A cross-sectional study. *Headache* 2015; 55: 71–75.
24. Nordin S, Broman DA and Wulff M. Environmental odor intolerance in pregnant women. *Physiol Behav* 2005; 84: 175–179.
25. Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, et al. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chem Senses* 2004; 29: 391–402.
26. Kölblle N, Hummel T, Von Mering R, et al. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 179–183.
27. Cantoni P, Hudson R, Distel H, et al. Changes in olfactory perception and dietary habits in the course of pregnancy: A questionnaire study. *Chem Senses* 1999; 24: 58.
28. Harriott AM and Schwedt TJ. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 458.
29. Edelmayer RM, Le LN, Yan J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. *Pain* 2012; 153: 1949–1958.
30. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, et al. The ‘headache tree’ via umbellulone and TRPA1 activates the trigemino-vascular system. *Brain* 2012; 135: 376–390.