

RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA-NÉTO

**OSMOFOBIA E CEFALEIA DESENCADEADA
POR ODORES EM PACIENTES COM MIGRÂNEA
E CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL**

RECIFE
2012

RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA-NÉTO

**OSMOFOBIA E CEFALEIA DESENCADEADA
POR ODORES EM PACIENTES COM MIGRÂNEA
E CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Neurologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Moraes
Valença

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Mário Fernando Pietro Peres

RECIFE
2012

Catálogo na fonte
Bibliotecária Giseani Bezerra, CRB4-1738

S586o Silva-Néto, Raimundo Pereira da.
Osmofobia e cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional / Raimundo Pereira da Silva-Néto. – Recife: O autor, 2012.
88 folhas: il. ; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2012.
Inclui bibliografia e anexos.

1. Odores. 2. Transtornos do Olfato. 3. Sensibilidade e Especificidade. I. Valença, Marcelo Moraes (Orientador). II. Título.

616.89 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-165)

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

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. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. Dr. George da Silva Telles

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

COORDENADOR

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADOR

Prof. Dra. Sandra Lopes de Souza

CORPO DOCENTE

Profa. Dra. Ângela Amâncio dos Santos
Profa. Dra. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Prof. Dr. Everton Botelho Sougey
Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves Silva
Prof. Dr. Hildo Rocha Cisne de Azevedo Filho
Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira
Profa. Dra. Kátia Karina do Monte Silva
Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior
Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Profa. Dra. Maria Lúcia de Bustamente Simas
Profa. Dra. Maria Lúcia Gurgel da Costa
Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins
Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho
Profa. Dra. Patrícia Maria Albuquerque de Farias
Prof. Dr. Raul Manhães de Castro
Profa. Dra. Sandra Lopes de Souza
Profa. Dra. Sílvia Regina de Arruda Moraes

RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA-NÉTO

OSMOFOBIA E CEFALEIA DESENCADEADA POR ODORES
EM PACIENTES COM MIGRÂNEA E CEFALEIA DO TIPO
TENSIONAL

Dissertação aprovada em 20 de julho de 2012.

Banca examinadora

Profa. Dra. Daniella Araújo de Oliveira

Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins

Profa. Dra. Sandra Lopes de Souza

Suplentes

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas

RECIFE
2012

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO
MESTRANDO RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA NÉTO**

No dia 20 de julho de 2012, às 9h, 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 os Professores: Daniella Araújo de Oliveira, Doutora Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco; Hugo André de Lima Martins, Doutor do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e Sandra Lopes de Souza, Doutora Professora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA NÉTO, sobre a sua Dissertação intitulada **“OSMOFOBIA E CEFALEIA DESENCADEADA POR ODORES EM PACIENTES COM MIGRÂNEA E CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL”**, orientado pelo professor Marcelo Moraes Valença. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof^ª. Dr^ª. Daniella Araújo de Oliveira

Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins

Prof^ª. Dr^ª. Sandra Lopes de Souza

Prof^ª. Dr^ª. Daniella Araújo de Oliveira

Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins

Prof^ª. Dr^ª. Sandra Lopes de Souza

Presidente da Banca

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 esposa **Adriana** e ao meu filho **Lucas**, pela compreensão de minha ausência do convívio familiar, durante as viagens semanais a Recife.

AGRADECIMENTOS

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

Ao Prof. Dr. Edgard Raffaelli Júnior (*in memoriam*), grande mestre e amigo, com quem muito aprendi;

À Dr^a. Maria Lúcia Brito Ferreira e Dr^a. Solange Dornelas Mesquita, pelos ensinamentos recebidos, que contribuíram na minha formação profissional;

À Dr^a. Laís Guimarães Vieira, pela inestimável orientação bioestatística deste trabalho, pelo estímulo científico e amizade sincera, nesta longa convivência;

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

Ao Dr. Kelson James Almeida, pela amizade e colaboração na busca incansável de referências bibliográficas para este trabalho;

Ao Dr. Eduardo Batista Soares Neto, pelas críticas e sugestões que contribuíram para o engrandecimento desse trabalho;

Ao Prof. Domingos Dias Pereira, pela amizade e revisão estilístico-gramatical deste trabalho;

Aos que compõem o Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco e a todos os pacientes que compõem a casuística apresentada, por, direta ou indiretamente, terem contribuído para a realização deste trabalho;

Aos meus ex-colegas de Pós-Graduação, Amanda, Camila, Carine, Cláudia, Concita, David, Dayanna, Douglas, Fábila, Glauce, João Marcílio, Marcelo, Marcos, Myrtes, Sérgio,

Silvy e Tássia, que, por alguma razão, estivemos um dia reunidos, pela convivência salutar e, antes que nos reencontremos em outro lugar, lembremo-nos que...

*“Não somos o que devíamos ser,
não somos o que queríamos ser,
não somos o que iremos ser,
mas, graças à Deus, já não somos o que éramos”*

(Martin Luther King)

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 – Distribuição de sexo e idade segundo diagnóstico de 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT	55
Tabela 2 – Distribuição de odores e tempos de latência para desencadeamento de cefaleia em 140 pacientes com migrânea.....	56
Tabela 3 – Associações entre odores desencadeadores de cefaleia em 140 pacientes com migrânea.....	57

Artigo 2

Tabela 1 – Distribuição de sexo e idade segundo diagnóstico de 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT	67
Tabela 2 – Distribuição das características sintomatológicas, segundo diagnóstico de 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT.....	68
Tabela 3 – Parâmetros da associação entre sintomas e diagnóstico de 200 pacientes com migrânea.....	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea	32
Quadro 2 – Principais substâncias odorantes desencadeadoras de cefaleia em pacientes com migrânea.....	33
Quadro 3 – Prevalência de osmofobia durante a crise de cefaleia em pacientes com migrânea e CTT	34
Quadro 4 – Prevalência de osmofobia intercrise em pacientes com migrânea	35

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Interação do odor com o sistema trigÊMino-vascular	35
---	----

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 – Curvas ROC de osmofobia em crise e intercrise, fotofobia e fonofobia e cefaleia desencadeada por odores	69
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
cAMP	adenosina-monofosfato cíclico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGRP	peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina
CTT	cefaleia do tipo tensional
d.C.	depois de Cristo
EBSCO	<i>Elton Bryson Stephens Company</i>
FVN	falso valor negativo
FVP	falso valor positivo
GLP	gás liquefeito de petróleo
IC	intervalo de confiança
ICHD-2	<i>International Classification of Headache Disorders, second edition</i>
LiLacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
PubMed	<i>Publisher Medline</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SISNEP	Sistema Nacional de Ética em Pesquisa
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UESPI	Universidade Estadual do Piauí
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
3	HIPÓTESES	43
4	OBJETIVOS	44
4.1	OBJETIVO GERAL	44
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
5	SUJEITOS E MÉTODOS	45
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	45
5.1.1	<i>Tipo de estudo</i>	45
5.1.2	<i>Local de estudo</i>	45
5.1.3	<i>População de estudo</i>	45
5.1.4	<i>Critérios de inclusão</i>	45
5.1.5	<i>Critérios de exclusão</i>	46
5.2	TAMANHO AMOSTRAL	46
5.3	METODOLOGIA	46
5.3.1	<i>Coleta de dados</i>	46
5.3.2	<i>Variáveis</i>	47
5.3.3	<i>Análise estatística</i>	48
5.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	48
6	RESULTADOS	49
6.1	ARTIGO 1 – SUBSTÂNCIAS ODORANTES DESENCADEADORAS DE CEFALEIA EM PACIENTES MIGRANOSOS	49
6.2	ARTIGO 2 – ACURÁCIA DA OSMOFOBIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MIGRÂNEA E CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL	62
7	CONCLUSÕES	74

8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
9	CRONOGRAMA	83
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	84
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL.....	86
	ANEXO A – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRÂNEA E CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL	87
	ANEXO B – APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA.....	89

RESUMO

SILVA-NÉTO, R.P. Osmofobia e cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional. 2012. 88 p. Dissertação (Mestrado em Neurologia). Universidade Federal de Pernambuco. Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença.

Migrânea manifesta-se por episódios recorrentes de cefaleia e sintomas associados, que incluem: náusea, vômitos, fotofobia e fonofobia. Além destes, pode ocorrer osmofobia, uma intolerância aos odores associada às cefaleias primárias, principalmente à migrânea, tanto na crise como no período intercrise. **Objetivos:** Caracterizar odorantes referidos como desencadeadores de crises de migrânea e avaliar a acurácia da osmofobia no diagnóstico de migrânea. **Pacientes e Métodos:** Este foi um estudo transversal analisando amostra não aleatória, de conveniência, no período de agosto a dezembro de 2011. Foram 400 pacientes, sendo 200 com migrânea e 200 com cefaleia do tipo tensional, de acordo com os critérios diagnósticos da *International Classification of Headache Disorders – second edition*. Através de questionário, foram entrevistados sobre odorantes deflagradores de cefaleia, tempo de surgimento da dor após exposição e osmofobia durante a crise e no período intercrise. Os odorantes foram distribuídos em oito categorias: odores fétidos, perfumes, derivados de petróleo, inseticidas, produtos de limpeza, de culinária e beleza e outros. **Resultados:** Dos 400 entrevistados, 219 (54,8%) eram mulheres e 181 (45,2%) homens. A idade variou de 22 a 58 anos ($38,6 \pm 0,5$ anos, IC95% 37,6-39,6). Dos 200 pacientes com migrânea, 182 (91,0%) eram mulheres e 18 (9,0%) homens e dos 200 pacientes com cefaleia do tipo tensional, 37 (18,5%) eram mulheres e 163 (81,5%) homens. A razão masculino/feminino para migrânea e cefaleia do tipo tensional foi igual, respectivamente, a 0,1:1 e 4,4:1,0. A idade dos pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional foi, respectivamente, $37,3 \pm 0,6$ (IC95% 36,0-38,6) e $40,0 \pm 0,7$ (IC95% 38,5-41,4) anos. As diferenças para sexo ($p < 0,001$, χ^2) e idade ($p = 0,008$, Mann-Whitney) foram significantes. Houve desencadeamento da cefaleia por odores decorridos $25,5 \pm 1,9$ minutos e mediana de 20 minutos da exposição em 70,0% (140/200) dos pacientes com migrânea e em nenhum com cefaleia do tipo tensional, do que decorreu baixa sensibilidade (70,0%, IC95%=63,1-76,2) e alta especificidade (100,0%, IC95%=97,6-100,0). Os odores desencadeantes de cefaleia distribuíram-se nessa ordem de frequência: perfumes (106/140; 75,7%), tintas (59/140; 42,1%), gasolina (40/140; 28,6%) e água sanitária (38/140; 27,1%). Houve significância na associação de odores desencadeantes de migrânea, especialmente entre perfumes com produtos de limpeza ($\Phi = -0,459$), de culinária ($\Phi = 0,238$), de beleza ($\Phi = -0,213$) e com odores fétidos ($\Phi = -0,582$). Durante a crise, osmofobia ocorreu em 86,0% (172/200) dos pacientes com migrânea e em 6,0% (12/200) daqueles com cefaleia do tipo tensional. Na migrânea, osmofobia esteve associada com fotofobia e fonofobia (66/200; 33,0%) ou com náusea, fotofobia e fonofobia (107/200; 53,5%) e apresentou alta sensibilidade (86,0%, IC95%=80,2-90,3) e especificidade (94,0%, IC95%=89,5-96,7), com baixos percentuais de falsos positivos (6,5%, IC95%=3,6-11,4) e negativos (13,0%, IC95%=8,9-18,4). No período intercrise, osmofobia foi restrita a

pacientes migranosos (48/200; 24,0%). As áreas sob as curvas ROC foram: $0,903 \pm 0,017$ para osmofobia durante crise; $0,784 \pm 0,025$ intercrise; $0,807 \pm 0,023$ para fotofobia/fonofobia e $0,885 \pm 0,017$ para desencadeamento de dor por odores. **Conclusões:** As substâncias odorantes desencadearam crises de migrânea nessa ordem de frequência: perfumes, tintas, gasolina e água sanitária. Osmofobia predominou em pacientes com migrânea e poderá ser um marcador específico para diferenciar migrânea de cefaleia do tipo tensional.

Palavras-chave: Odores. Transtornos do Olfato. Sensibilidade. Especificidade.

ABSTRACT

SILVA-NÉTO, R.P. Osmophobia and headache triggered by odors in patients with migraine and tension-type headache. 2012. 88 p. Dissertation (Master in Neurology). Federal University of Pernambuco. Master Program in Neuropsychiatry and Behavioral Science. Advisor: Professor Marcelo Moraes Valença.

Migraine is manifested by recurrent episodes of headache and associated symptoms, including nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. Besides these, there may be osmophobia, an intolerance to odors associated with primary headaches, especially with migraine, both in crisis as the period between episodes. **Objectives:** To characterize odorants with those that trigger migraine attacks and to evaluate accuracy of osmophobia in the diagnosis of migraine. **Patients and Methods:** This was a cross-sectional study examining a non-random sample of convenience, in period from August to December 2011. There were 400 patients, 200 with migraine and 200 with tension-type headache according to diagnostic criteria of International Classification of Headache Disorders - second edition. Through a questionnaire, were interviewed about odorants triggers of headache, time of onset of pain after exposure and osmophobia during crisis and period between episodes. Odorants were divided into eight categories: foul odors, perfumes, oil, insecticides, cleaning products, cooking and beauty and others. **Results:** Of the 400 respondents, 219 (54.8%) were female and 181 (45.2%) male. The age ranged from 22 to 58 years (38.6 ± 0.5 years, 95%CI 37.6 to 39.6). Of the 200 patients with migraine, 182 (91.0%) were female and 18 (9.0%) male and 200 patients with tension-type headache, 37 (18.5%) were female and 163 (81.5%) of male. The ratio male/female for migraine and tension-type headache was equal, respectively, to 0.1:1 and 4.4:1.0. The age of patients with migraine and tension-type headache was, respectively, 37.3 ± 0.6 (95%CI 36.0 to 38.6) and 40.0 ± 0.7 (95%CI 38.5 to 41.4) years. The differences for sex ($p < 0.001$, χ^2) and age ($p = 0.008$, Mann-Whitney test) were significant. There was triggered of headache by odors after 25.5 ± 1.9 minutes and median of 20 minutes of exposure in 70.0% (140/200) of patients with migraine and none with tension-type headache, which ran the low sensitivity (70.0%, 95%CI=63.1 to 76.2) and high specificity (100.0%, 95%CI=97.6 to 100.0). Odors triggers headache are distributed in that order of frequency: perfumes (106/140, 75.7%), paints (59/140, 42.1%), gasoline (40/140, 28.6%) and bleach (38/140, 27.1%). There was significant in the association of odors trigger migraine, especially among perfume with cleaning ($\Phi = -0.459$), cooking ($\Phi = 0.238$), beauty ($\Phi = -0.213$) and foul odors ($\Phi = -0.582$). During the crisis, osmophobia occurred in 86.0% (172/200) of patients with migraine and 6.0% (12/200) of those with tension-type headache. In migraine, osmophobia was associated with photophobia and phonophobia (66/200, 33.0%) or with nausea, photophobia and phonophobia (107/200, 53.5%) and presented high sensitivity (86.0%, 95%CI=80.2 to 90.3) and specificity (94.0%, 95%CI=89.5 to 96.7), with low percentages of false positives (6.5%, 95%CI=3.6 to 11.4) and negatives (13.0%, 95%CI=8.9 to 18.4). In the period between episodes, osmophobia was restricted to migraine patients (48/200, 24.0%). The areas under ROC curves were: 0.903 ± 0.017

to osmophobia during crisis; 0.784 ± 0.025 between crisis; 0.807 ± 0.023 to photophobia/phonophobia, and 0.885 ± 0.017 to pain developed by odors. **Conclusions:** Odorants triggered migraine attacks in that order of frequency: perfumes, paints, gasoline and bleach. Osmophobia predominated in patients with migraine and may be a specific marker to differentiate migraine of tension-type headache.

Keywords: Odors. Olfaction Disorders. Sensitivity. Specificity.

1 INTRODUÇÃO

Migrânea é uma doença neurológica crônica, com uma prevalência, no Brasil, de 15,2% (QUEIROZ *et al.*, 2009). 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).

Essas manifestações associadas incluem náusea ou vômitos, fotofobia, fonofobia, tontura e osmofobia (SAISU *et al.*, 2011; ALLAIS *et al.*, 2010; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; MARTINS; GOLVEIA; PARREIRA, 2006; IHS, 2004). No entanto apenas náusea e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia integram os critérios diagnósticos de migrânea. No apêndice da *International Classification of Headache Disorders – second editon* (ICHD-2) é proposta a inclusão de osmofobia como mais um critério (ZANCHIN *et al.*, 2007; IHS, 2004).

Osmofobia é definida como uma intolerância aos odores e está associada às cefaleias primárias, principalmente à migrânea, com ou sem aura (SAISU *et al.*, 2011; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; ZANCHIN *et al.*, 2007; ZANCHIN *et al.*, 2005; RAIELI *et al.*, 2005; KELMAN, 2004a; KELMAN, 2004b; ARDILA; SANCHEZ, 1988). Pode estar presente no período intercrise (DE CARLO *et al.*, 2010; SJÖSTRAND *et al.*, 2010; PORTA-ETESSAN *et al.*, 2009; DEMARQUAY *et al.*, 2008; ZANCHIN *et al.*, 2007; DEMARQUAY *et al.*, 2006; SNYDER; DRUMMOND, 1997). Não há descrição na literatura de sua ocorrência nas cefaleias secundárias.

Sua prevalência, em pacientes com migrânea, varia de 20,0% a 81,7% (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; BLAU; SOLOMON, 1985) e, em dois estudos, foi observada, respectivamente, em 8,3% e 14,3% dos pacientes com cefaleia do

tipo tensional (CTT), numa demonstração de que é um sintoma de baixa sensibilidade e alta especificidade, mais do que fotofobia ou fonofobia, para o diagnóstico diferencial entre migrânea e CTT (DE CARLO *et al.*, 2010; CORLETTI *et al.*, 2008).

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 (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 (SJÖSTRAND *et al.*, 2010; FRIEDMAN; DE VER DYE, 2009; ZANCHIN *et al.*, 2007; MARTINS *et al.*, 2006; KELMAN, 2004b; IERUSALIMSKY; MOREIRA FILHO, 2002; SCHARF; TURK; MARCUS, 1995; RAFFAELLI JR; MARTINS; D'ÁGUA FILHO, 1986). As substâncias odorantes deflagram crises de migrânea, mesmo em baixas concentrações e, muitas vezes, bem toleradas pela população geral (SAISU *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2006; VERNASSIÈRE *et al.*, 2006; KELMAN, 2004b; BELL *et al.*, 1993; RYAN; MORROW; HODGSON, 1988; CULLEN, 1987).

Apesar da relevância, a associação entre odores e migrânea nunca foi devidamente estudada no Brasil com o fim de se avaliar a acurácia da osmofobia no diagnóstico de migrânea; determinar sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de osmofobia como critério diagnóstico de migrânea; determinar as substâncias odorantes referidas como desencadeantes de crises de migrânea e o tempo de surgimento da cefaleia após sua exposição.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Associação entre odores e cefaleias primárias

Raimundo Pereira Silva-Néto¹

Mário Fernando Pietro Peres²

Marcelo Moraes Valença³

¹Pós-Graduando 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 Associado 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 – Salas 303/304 CEP: 64001-260 – Teresina-PI – Brasil

Tel./fax: + 55 86 3221.9000

E-mail: neurocefaleia@terra.com.br

Resumo

Esta revisão apresenta a anatomia e a fisiologia do sistema olfatório, além das principais substâncias odorantes frequentemente referidas como desencadeadoras de cefaleia. Foram discutidas as relações das cefaleias primárias com os odores, os quais podem ser deflagradores de crises ou se tornarem extremamente insuportáveis durante a crise ou no período livre de dor. Apesar dessa intolerância aos odores, denominada osmofobia, estar associada aos ataques de migrânea, o sintoma ainda não é critério diagnóstico, ainda que seja importante na diferenciação entre migrânea e cefaleia do tipo tensional. As evidências permitem considerar frequente a associação entre odores e cefaleias primárias, principalmente migrânea e cefaleia do tipo tensional, consistindo em critério de diferenciação entre elas.

Palavras-chave: Transtornos das Cefaleias Primárias. Migrânea. Odores. Osmofobia.

Abstract

Association between odors and primary headache

This review presents anatomy and physiology of the olfactory system, besides the main odorous substances often referred to as triggers of headache. We discussed the relationship of primary headache with the odors, which can be triggers for crisis or become extremely unbearable during the crisis or during pain-free. Despite this intolerance to odors, called osmophobia, be associated with migraine attacks, the symptom is not a diagnostic criterion, although it is important to differentiate between migraine and tension-type headache. The evidences enable to consider the frequent association between odor and primary headache, especially migraine and tension-type headache, consisting on criterion for distinction between them.

Keywords: Primary Headache Disorders. Migraine. Odors. Osmophobia.

Introdução

A olfação humana é pouco desenvolvida, quando comparada com a de outros mamíferos. No entanto as células sensoriais que compõem o sistema olfatório humano percebem odores, mesmo em baixas concentrações¹.

A percepção de odores nem sempre é agradável, porque o sistema olfatório interage com outros sistemas, como o trigeminal. Por isso, quando alguma substância odorante é inspirada, pode ocorrer ativação de terminações nociceptivas do nervo trigêmeo, causando sensação desagradável^{2,3}.

Como no sistema imunológico, o sistema olfatório é aberto, de tal forma que não se pode prever quais moléculas podem desencadear as sensações desagradáveis, como osmofobia, podendo inclusive deflagrar crises de cefaleia⁴.

Os odores estão intimamente relacionados às cefaleias primárias. Pacientes com migrânea ou cefaleia do tipo tensional (CTT) podem apresentar acentuada intolerância aos odores durante as crises^{2,5-14} ou mesmo durante o período livre de dor^{2,15-17}. Além disso, esses pacientes podem ter crises de cefaleia deflagradas por odores^{2,5,14,18-21}.

O conhecimento da atuação dos odores nas cefaleias, seja como gatilho das crises ou como fator de intolerância, tem sua importância, sobretudo, na diferenciação entre migrânea e CTT, ainda que se considere que tais estímulos não estão incluídos nos critérios diagnósticos dessas cefaleias⁸⁻¹⁰.

O objetivo desta revisão foi apresentar as evidências das associações entre os odores e as cefaleias primárias, tomando por base a anatomia e a fisiologia do sistema olfatório.

Método

Procedeu-se à revisão integrativa, de forma a interrelacionar a constituição anatômica e fisiológica do sistema olfatório com as evidências da ação dos odores como desencadeadores de cefaleias primárias, na crise ou no período intercrise.

Admitindo como descritores transtornos das cefaleias primárias, migrânea, odores, osmofobia ou fragrância, associados ou isolados, buscaram-se nas bases de dados LiLacs, SciELO, Bireme, Scopus, EBSCO e PubMed artigos experimentais, quase-experimentais, observacionais ou transversais (incluindo séries de casos), publicados entre 1982 e 2012. Não foram considerados artigos de revisão, editoriais ou comentários/resposta aos autores. Foram selecionados 81 artigos, que compuseram a presente revisão.

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 olfatório²². Nesse epitélio, estão as células de sustentação e as sensoriais²³⁻²⁴.

As células de sustentação são responsáveis pela produção de muco, o qual contém imunoglobulinas A e M, lisozima, lactoferrina e proteínas de ligação²². 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 sensoriais²⁵.

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, ou nervo olfatório²³⁻²⁵.

As fibras desse nervo atravessam a lâmina crivosa do osso etmóide 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 olfatórios²²⁻²⁵.

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^{2,22,23,25}.

A mucosa olfatória é inervada pelo primeiro nervo craniano, 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^{2,3,23,24}.

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 espécie²⁶. 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 processamento emocional²⁶. Embora os três sistemas tenham sua origem na mucosa nasal, as regiões do cérebro ativadas pelos respectivos sinais odoríferos são inteiramente diferentes^{2,3,26-27}.

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 adenilciclase, do que deriva a adenosina-monofosfato cíclico (cAMP), considerado segundo mensageiro. O cAMP liga-se aos canais de sódio, os quais abrem canais de cálcio, gerando potencial de ação que se propaga até o bulbo olfatório^{23,25,28}.

No bulbo olfatório, ocorre a ativação de neurônios e geração de impulsos elétricos direcionados a uma área específica do córtex cerebral, o centro olfatório. Nessa área, localizam-se o córtex piriforme, responsável pela discriminação dos odores, bem como o tubérculo olfatório e as áreas límbicas, responsáveis pela memória olfatória afetiva de experiências anteriores^{2,25,29}.

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 da substância, enquanto a intensidade da discriminação depende da concentração dessa substância²⁵.

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^{25,29}.

A mucosa olfatória é tão sensível que poucas moléculas de 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 estimulados¹, desde que as substâncias tenham caráter volátil, para conseguirem se difundir pela camada de muco^{23,25}. No entanto para que haja identificação da diferença de odores, é necessária a variação de 30% na concentração da substância^{25,29}.

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 inter-

pretação 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 aroma²³⁻²⁵.

Anosmia ou hiposmia podem ser irreversíveis, quando decorrentes do envelhecimento²³⁻²⁵; de fratura da base do crânio associada à laceração dos filetes nervosos na lâmina crivosa do etmóide³⁰; tumor cerebral, como meningioma da goleira olfatória³¹; doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson e doença de Alzheimer^{30,32-33}; e desordens metabólicas hereditárias, como displasia fibrosa³⁴. Todavia são tratáveis quando secundárias à desnutrição, rinosinusite crônica, resfriado prolongado³⁵ e exposição aguda a determinadas drogas, como ácido barbitúrico³⁶ e topiramato³⁷.

Hiperosmia pode ser causada pelo uso de drogas, como metotrexato³⁸. Entretanto sua ocorrência é comumente influenciada por alterações hormonais. Nas mulheres, há um pico acentuado da sensibilidade aos odores durante ovulação³⁹, período menstrual²³⁻²⁵ e gestação⁴⁰⁻⁴¹. No período gestacional, as anormalidades olfatórias são mais frequentes no primeiro trimestre e podem consistir em osmofobia⁴²⁻⁴³, disosmia ou fantosmia⁴¹.

Disosmia é também relatada após ingestão de drogas, como metoxipsoraleno⁴⁴ e pirazinamida⁴⁵, mas também em distúrbios neurológicos, como na esclerose múltipla³⁰, enquanto que a fantosmia pode ocorrer na epilepsia do lobo temporal mesial³⁰.

Além dessas alterações, existe a *osmofobia*, uma anormalidade do olfato, que consiste na aversão ou intolerância aos odores, até mesmo aos agradáveis, a qual tem sido muito estudada devido às evidências de sua associação com as cefaleias primárias^{2,5-14}.

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 cérebro⁴⁶⁻⁴⁷.

Cumpra então discorrer sobre as características das substâncias odorantes, para permear as evidências das relações entre tais substâncias e a osmofobia nas cefaleias primárias.

Substâncias odorantes

Na natureza, as substâncias podem ser classificadas quanto à capacidade de provocar percepções olfatórias. Produtos químicos que induzem a sensação de odor são denominados odorantes, diferindo dos inodoros, quando não conferem odor²⁵.

Os odores podem ser classificados com base na composição química das substâncias odorantes, mas é uma tarefa difícil. Daí decorre serem classificados 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^{25,48}.

Adicionalmente à classificação dos odores primários, outras três características são empregadas. O caráter ou qualidade que corresponde à tradução do odor como parecido a outro do repertório do indivíduo, 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 odor⁴⁹, portanto um critério bastante subjetivo devido à sensação olfatória ser individualizada⁵⁰ e depender de estado fisiológico, cultura, hábitos e idade do indivíduo. Por outro lado, quando o odor é julgado agradável^{5,51-52}, passa a ser denominado aroma, o que favorece sua utilização na perfumaria e na culinária⁴⁶.

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^{5,6,9,13,18-20,53}.

Os perfumes fazem parte do cotidiano do indivíduo, mas, apesar do uso generalizado, há pouca informação sobre os componentes utilizados na sua fabricação⁵⁴. São uma mistura complexa de compostos orgânicos, denominados fragrâncias, que constituem os odores básicos. Quanto ao caráter organoléptico, as fragrâncias podem ser cítricas, semelhantes ao odor de limão; florais, lembrando odor de flores como jasmin e lavanda; erbários, cujo odor lembra hortelã; frutas, odor de pêssego; especiarias, reconhecidas como odor de cravo; madeira, cujo odor lembra sândalo; almiscarado, dado o odor de almíscar; e âmbar, semelhante ao odor de incenso⁵⁵.

Quanto aos produtos de limpeza, aqueles com 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 cítrica⁵⁶.

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 gás de cozinha, uma mistura de propano e butano, hidrocarbonetos inodoros, como a gasolina, também inodora, são adicionados de compostos que lhes conferem odor característico, com finalidade de segurança à identificação de vazamentos. No gás de cozinha, há adição de butil-mercaptana, uma substância sulfurada⁵⁷. À gasolina, é adicionado éter metil-terciário-butil, o qual, em concentrações superiores a 15%, pode provocar cefaleia, náuseas e irritação ocular e nasal⁵⁸⁻⁵⁹.

Dentre os inseticidas, são utilizados organofosforados, derivados do ácido fosfórico; carbamatos, derivados do ácido carbâmico; e piretróides, obtidos a partir das flores de *Chrysanthemum*. No entanto, apenas os organofosforados são odorantes, cujo caráter consiste em cheiro forte de alho⁶⁰.

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*), a pimenta (*Piper nigrum*) e o alho

(*Allium sativum*), dada sua difusão 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 quebradas⁶¹.

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 suor⁶².

Outros odores também são frequentes na vida em sociedade, neles incluídos a tinta e a fumaça, especialmente a de cigarro⁶³. 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 nicotina⁶⁴.

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 como mais frequentes.

A utilidade desses conhecimentos é facilitar a compreensão da estreita relação entre as cefaleias primárias e os odores, já que não se conhece, ainda, associação com cefaleias secundárias. Consoante com a literatura consultada, pode-se afirmar haver maior ênfase dessa relação com migrânea, quando comparada à cefaleia do tipo tensional.

A relação entre odor e migrânea é conhecida desde a antiguidade. No século II d.C, Arateus da Capadócia afirmou que o sentido do olfato é alterado durante uma crise de cefa-

leia⁹. A segunda referência vem do século XIX, quando Gowers registrou que um estímulo olfatório pode desencadear crises de migrânea⁹.

Odores e cefaleias primárias

As cefaleias primárias estão relacionadas com a osmofobia^{2,5-14,65}. O primeiro e único estudo¹⁰ 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.

Outros estudos demonstram que o desencadeamento da cefaleia por odores ocorre exclusivamente em pacientes com migrânea e varia de 22% a 70%^{2,5,14,18-21}, conforme apresentado no Quadro 1, mesmo estando esses odores presentes em baixas concentrações, bem toleradas pela população geral^{13,44,66-70}.

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.

Quadro 1 – Cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea

Autores	Frequência	
	n	%
Blau e Solomon, 1995	11/50	22,0
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

Quanto à diferença da frequência dessa associação entre homens e mulheres, um estudo avaliou somente homens migranosos e constatou que 48% tiveram crises desencadeadas por odores⁷¹. No entanto esse resultado precisava ser melhor investigado já que havia evidências de que as mulheres superam os homens na identificação olfatória⁷².

Essa hipótese foi confirmada pela identificação de que a osmofobia durante as crises de migrânea era mais frequente em mulheres do que em homens (25,7% *versus* 17,5%)¹³, dados corroborados em outra pesquisa⁷.

Pesquisa realizada em 12 cidades de cinco países da América Latina permitiu identificar osmofobia em 48% dos pacientes migranosos adultos⁷³. No entanto estudo incluindo 96 pacientes migranosos, com idade entre 6 e 18 anos, demonstrou esse sintoma num percentual de 20%¹¹, a indicar que a osmofobia não é prerrogativa de adultos.

Em relação à hedonicidade, a partir da avaliação de uma série de 50 pacientes migranosos, foi identificado que 22,0% citaram o odor como fator desencadeante das crises, independente de serem agradáveis ou desagradáveis¹⁴, percentual menor que os 29% identificados em amostra de 198 pacientes com migrânea¹⁹.

Algumas pesquisas contemplaram o detalhamento do tipo de odores, com resultados altamente variáveis em percentuais, mas concordes em relação ao tipo tomado como gatilho, como se observa no Quadro 2.

Quadro 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, 2004	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	-	-

Em amostra de 724 pacientes com migrânea, 45,4% tiveram crises precipitadas por perfume, dos quais esse fator foi ocasional em 22,7%, frequente em 10,2%, e muito frequente em 12,6%¹³. Em outra pesquisa⁹, o perfume foi fator desencadeante de cefaleia em 63,9% dos 807 pacientes com migrânea, seguido em frequência por odores de alimentos (55,2%) e de fumaça de cigarro (54,8%).

A importância dos perfumes como agentes desencadeantes de migrânea foi reforçada com a constatação de 46% dos pacientes declarando esse gatilho, seguido dos derivados de petróleo (32%) e de fumaça de cigarro (22%)²⁰. Os perfumes também foram o principal odor desencadeante de crise de migrânea para 30% dos pacientes, seguidos pelos odores de gasolina (11%), produtos de limpeza (10,5%) e cheiro de comida (7,5%)¹⁸.

Um segundo aspecto interessante do detalhamento da relação entre odores e desencadeamento de migrânea refere-se ao tempo decorrido entre a exposição ao odor e o surgimento da dor. Dentre 60 pacientes com migrânea², 63,3% (38/60) deles apresentaram cefaleia desencadeada por odores, isolados ou em associação, e em 68,4% (26/38), a dor surgiu em menos de 20 minutos da sua exposição.

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.

Em 1985, em um dos primeiros estudos sobre a ocorrência de osmofobia durante a crise migranosa, 50% dos 50 pacientes responderam positivamente¹⁴. Outro estudo¹³ 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.

O 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 crises², diferindo dos 80 pacientes, também migranosos, dos quais 63% tinham osmofobia, mas para 36% havia intolerância aos odores desagradáveis, como, por exemplo, os fétidos⁵.

Ao confrontar migrânea com CTT, dois estudos comprovaram predomínio absoluto de osmofobia durante as crises de cefaleia em pacientes com migrânea^{6,8}. Adicionalmente, em outros três estudos, osmofobia não ocorreu em qualquer paciente com CTT^{7,9-10}, conforme demonstrado no Quadro 3.

Quadro 3 – Prevalência de osmofobia durante a crise de cefaleia em pacientes com migrânea e CTT

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

Todos esses estudos despertaram o questionamento da possibilidade de a osmofobia também ser mais frequente nas intercrises em pacientes migranosos. Houve a comprovação de que no período intercrise, os pacientes migranosos apresentam limiar alterado para um estímulo olfatório⁷⁴⁻⁷⁶. Adicionalmente, um estudo⁷⁷ determinou presença de osmofobia intercrise em mulheres com migrânea, só quando se declararam hipersensíveis aos odores entre os ataques.

Gradativamente as evidências foram sendo acumuladas. Osmofobia intercrise foi relatada exclusivamente em pacientes com migrânea, quando comparados com controles¹⁶⁻¹⁷. Em investigação⁶⁵ sobre percepção olfatória durante o período livre de dor, dentre 20 pacientes com migrânea e 21 controles, a persistência da osmofobia restringiu-se aos períodos entre os ataques de migrânea. Em estudo¹⁵ 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. Essa mesma associação foi confirmada em pesquisa² compreendendo 60 pacientes com migrânea, dos quais 38 tinham cefaleia desencadeada por odor. Osmofobia intercrise predominou naqueles que tiveram cefaleia desencadeada por odores (84% *versus* 13%). No Quadro 4, estão apresentados os estudos comparativos de osmofobia intercrise em pacientes com migrânea.

Quadro 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

As evidências eram tantas que Corletto *et al.*⁸ admitiram que os pacientes com diagnóstico de CTT associada à osmofobia desenvolverão migrânea mais tarde, enquanto De Carlo *et al.*⁶ estimaram que 54,3% dos pacientes previamente considerados inclassificáveis receberiam diagnóstico de migrânea, caso a osmofobia integrasse os critérios diagnósticos.

Diversos autores^{2,8-10} 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.

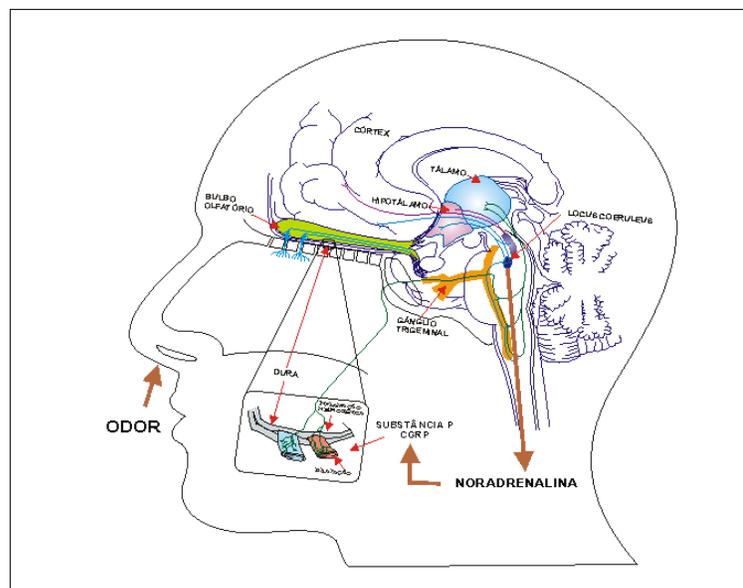
Osmofobia torna-se pouco sensível, mas muito específica no diagnóstico de migrânea, quando associada isoladamente à cefaleia¹³. O mesmo estudo determinou que quando

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%.

Os estudos integrantes desta revisão abordaram a ligação entre osmofobia e migrânea e para explicar o mecanismo da osmofobia, um estudo mostra que há aumento da atividade límbica e do tronco cerebral durante as crises de migrânea, após estimulação olfativa⁷⁸. Através de ressonância magnética funcional, os autores estudaram 20 pacientes com migrânea e 20 controles e observaram que, durante as crises, os pacientes com migrânea apresentaram mais altos níveis de oxigênio em determinadas áreas do cérebro, como estruturas límbicas (amígdalas e córtex insular) e, mais especificamente, parte rostral da ponte, em resposta à estimulação olfativa. Estes dados apontam para a forte relação entre o olfato e a via trigêmeino-nociceptiva na fisiopatologia da migrânea.

Uma explicação proposta por Raffaelli Jr. *et al.*⁷⁹ admite que o estímulo olfatório excita o *locus caeruleus* em pacientes com migrânea e promove 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 podem desencadear o fenômeno doloroso (Figura 1). No entanto não se localizou qualquer estudo investigando essa hipótese.

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



Os achados de que os odores são um gatilho específico para migrânea e servem para diferenciá-la de CTT^{9,80} ainda não motivaram sua inclusão como critério diagnóstico⁸¹. No entanto no apêndice da *International Classification of Headache Disorders, second edition* (ICHD-2), a osmofobia é proposta como um critério adicional para o diagnóstico de migrânea, entre os sintomas que acompanham a cefaleia⁹.

Considerações finais

A associação entre odores e cefaleia exerce um papel importante na diferenciação entre migrânea e CTT. Além disso, a inclusão de osmofobia como critério adicional para diagnosticar migrânea poderia melhorar a precisão do diagnóstico, em comparação com os critérios atuais.

Referências

1. Lapid H, Seo HS, Schuster B, Schneidman E, Roth Y, Harel D, *et al.* Odorant concentration dependence in electroolfactograms recorded from the human olfactory epithelium. *J Neurophysiol* 2009 Oct;102(4):2121-30.
2. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, Hillert L, Lodin K, Waldenlind E. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2010 Jun;14(3):244-51.
3. Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 2000 Jun;26(3):735-45.
4. Firestein, S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 2001 Sep;13(413):211-8.
5. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Aiba S, Hirata K. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011 Jul;31(9):1023-8.
6. 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* 2010 Dec;30(12):1486-94.
7. Porta-Etessan J, Casanova I, García-Cobos R, Lapeña T, Fernández MJ, García-Ramos R, *et al.* Análisis de la osmofobia en las cefaleas primarias. *Neurología* 2009;24(5):315-7.

8. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, Tripoli E, Zanchin G, Bulfoni C, *et al.* Osmophobia in juvenile primary headaches. *Cephalalgia* 2008 Aug;28(8):825-31.
9. 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* 2007 Set;27(9):1061-8.
10. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, Mampreso E, Perin C, Maggioni F. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005 Sep;6(4):213-5.
11. 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* 2005 Sep;6(4):271-3.
12. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia* 2004 Nov;24(11):940-6.
13. Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache* 2004 Nov-Dec;44(10):1019-23.
14. Blau JN, Solomon F. Smell and other sensory disturbances in migraine. *J Neurol* 1985;232(5):275-6.
15. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, Chazot G, Valade D, Ryvlin P. Rating olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia* 2006 Sep;26(9):1123-30.
16. Grosser K, Oelkers R, Hummel T, Geisslinger G, Brune K, Kobal G, *et al.* Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 2000 Sep;20(7):621-31.
17. Vingen JV, Sand T, Stovner LJ. Sensitivity to various stimuli in primary headaches: a questionnaire study. *Headache* 1999 Sep;39(8):552-8.
18. Fukui PT, Gonçalves TRT, Strabelli CG, Lucchino NMF, Matos FC, Santos JP, *et al.* Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2008 Sep;66(3-A):494-9.
19. Borini CA, Gatti FR, Grezos RML, Fragoso YD. Odors as triggering and worsening factors in migraine. *Rev Neurocienc* 2008;16(1):38-40.
20. Ierusalimschy R, Moreira Filho PF. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. *Arq Neuropsiquiatr* 2002 Sep;60(3-A):609-13.
21. Tekle-Haimanot R, Seraw B, Forsgren L, Ekblom K, Ekstedt J. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. *Cephalalgia* 1995 Dec;15(6):482-8.
22. Benignus VA, Prah JD. Olfaction: anatomy, physiology and behavior. *Environ Health Perspect* 1982;44:15-21.

23. Demarco RC, Anselmo-Lima WT. Fisiologia do nariz e seios paranasais. In: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo: Roca 2003, vol. 1, cap. 50, p. 627-39.
24. Hungria H. Anatomia, fisiologia e propedêutica das fossas nasais. In: Otorrinolaringologia, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1995, cap. 1, p. 5-16.
25. Moreira JS, Paes V. O sentido da olfação. In: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo: Roca 2003, vol. 3, cap. 20, p. 181-98.
26. Grammer K, Fink B, Neave N. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol* 2005 Feb;118(2):135-42.
27. Zald DH, Pardo JV. Functional neuroimaging of the olfactory systems in humans. *Int J Psychophysiol* 2000 Mar;36(2):165-81.
28. Breer H. Sense of smell: recognition and transduction of olfactory signals. *Biochem Soc Trans* 2003 Feb;31(1):113-6.
29. Breer H. The sense of smell. Reception of flavors. *Ann N.Y. Acad Sci* 2008 Apr;1126:1-6.
30. Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP. Olfaction and neurological disease: a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2007 Feb;163(2):155-67.
31. 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* 2001 Feb;70(2):218-21.
32. 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* 2010 Feb;289(1-2):36-9.
33. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:133-51.
34. Zabalza Estévez R, Pagola Villar C, Aldalur Arrigorriale M. Anosmia due to fibrous dysplasia. *Neurología* 2009 Jun;24(5):336-7.
35. Jiang RS, Lu FJ, Liang KL, Shiao JY, Su MC, Hsin CH, *et al.* Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008 Jul-Aug;22(4):445-8.
36. Heiser C, Grupp K, Hörmann K, Stuck BA. Loss of olfactory function after exposure to barbituric acid. *Auris Nasus Larynx* 2010 Feb;37(1):103-5.
37. Ghanizadeh A. Loss of taste and smell during treatment with topiramate. *Eat Weight Disord* 2009 Jun-Sep;14(2-3):137-8.

38. Zargari O. Methotrexate, hyperosmia, and migraine. *Dermatol Online J* 2006 Dec;12(7):28.
39. Watanabe K, Umezu K, Kurahashi T. Human olfactory contrast changes during the menstrual cycle. *Jpn J Physiol* 2002 Aug;52(4):353-9.
40. Nordin S, Broman DA, Wulff M. Environmental odor intolerance in pregnant women. *Physiol Behav* 2005 Fev;84(2):175-9.
41. Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, Wulff M. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chem Senses* 2004;29(5):391-402.
42. Kölbl 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* 2001 Dec;99(2):179-83.
43. 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* 1999;24:58.
44. Vernassière C, Petitpain N, Martin S, Tréchet P, Barbaud A, Schmutz JL. 8-Methoxypsoralen and neurological disorders: from dysosmia to migraine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006 Aug;22(4):217-8.
45. El Aïdli S, Kastalli S, Zaïem A, Lakhoua G, Rejeibi I, Loueslati MH, *et al.* Recurrent dysosmia induced by pyrazinamide. *Fundam Clin Pharmacol* 2009 Oct;23(5):539-41.
46. Lacey MEQ, Schirmer WN, Lisboa HM. A olfatometria como ferramenta na verificação da eficácia de neutralizador de odor industrial. *Ambiência* 2008;4(3):367-82.
47. Belli Filho P, Silva GP, Santo CL, Lisboa HM, Carmo Júnior GM. Avaliação de impactos de odores em bacias hidrográficas com produções de suínos. *Eng Sanit Ambient* 2007 Jul/Sep;12(3):252-8.
48. Zarzo M, Staton DT. Identification of latent variables in a semantic odor profile database using principal component analysis. *Chem Senses* 2006;31:713-24.
49. Schirmer WN, Lacey MEQ, Lisboa HM, Vieira M, Rosso L, Campos GF, Rodrigues MZ. Análises olfatométricas para determinação das características do odor no manguezal do Itacorubi, município de Florianópolis, Santa Catarina. *Revista de Ciências Ambientais* 2008;2(1):57-72.
50. Dalton P. Odor perception and beliefs about risk. *Chem Senses* 1997;21(4):447-58.
51. Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, *et al.* Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 2001 Mar;13(3):506-19.

52. Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D *et al.* Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 1999;11:94-109.
53. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007 Mar;27(5):394-402.
54. Bridges B. Fragrance - emerging health and environmental concerns. *Flavour Fragr* 2002;17:361-71.
55. Eh M. New alicyclic musks: the fourth generation of musk odorants. *Chem Biodivers* 2004 Dec;1(12):1975-84.
56. Quirce S, Barranco P. Cleaning agents and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(7):542-50.
57. Seyhan N, Jasharllari L, Kayapınar M, Savacı N. An unusual cause of cold injury: liquefied petroleum gas leakage. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011 Nov;17(6):561-2.
58. Opiekun RE, Kelly-McNeil K, Knasko S, Liroy P, Fiedler N. A controlled short-term exposure study to investigate the odor differences among three different formulations of gasoline. *Chem Senses* 2000 Aug;25(4):395-400.
59. Nihlén A, Wålinder R, Löf A, Johanson G. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998 Feb;148(2):281-7.
60. Tarbah FA, Shaheen AM, Benomran FA, Hassan AI, Daldrup T. Distribution of dimethoate in the body after a fatal organophosphate intoxication. *Forensic SciInt* 2007 Aug;170(2-3):129-32.
61. 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* 1989 Jun;55(3):257-61.
62. Belli Filho P, Lisboa HM, Carmo Júnior GM. Avaliação de emissões odorantes. *Eng Sanit Ambient* 1998;3(3/4):101-6.
63. Nau JY. Smoke aroma, perfumed tobacco: danger! *Rev Med Suisse* 2009 Apr;5(199):860.
64. Bazemore R, Harrison C, Greenberg M. Identification of components responsible for the odor of cigar smoker's breath. *J Agric Food Chem* 2006 Jan;54(2):497-501.
65. Snyder RD, Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1997;17(7):729-32.
66. Martins IP, Golveia RG, Parreira E. Kinesiophobia in migraine. *J Pain* 2006 Jun;7(6):445-51.

67. 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* 2005 Jun;25(6):444-51.
68. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 1993 Jan-Feb;48(1):6-13.
69. Ryan CM, Morrow LA, Hodgson M. Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. *Am J Psychiatry* 1988 Nov;145(11):1442-5.
70. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987 Out-Dec;2(4):655-61.
71. Lima AM, Sapienza GB, Giraud VO, Fragoso YD. Odors as triggering and worsening factors for migraine in men. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2B):324-7.
72. Bengtsson S, Berglund H, Gulyas B, Cohen E, Savic I. Brain activation during odor perception in males and females. *Neuroreport* 2001 Jul;12(9):2027-33.
73. Morillo LE, 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* 2005 Feb;45(2):118-26.
74. Proietti Cecchini A, Sandrini G, Pucci E, Callieco R, Nappi G. Migraine and olfaction. New perspectives in research. *Confinia Cephalalgica* 2000;9:3-8.
75. Amery WK, Walkens J, Vandenberg V. The sensorium of the migraineur. *Ital J Neurol Sci* 1998 Dec;9(6):539-45.
76. Hirsch AR. Sensory stimuli and headache sensitivity. *Headache* 2000 Sep;40(8):699-700.
77. Demarquay G, Royet JP, Mick G, Ryvlin P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: H2150-PET. *Cephalalgia* 2008 Oct;28(10):1069-80.
78. Stankewitz A, May A. Increase limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 2011 Aug;77(5):476-82.
79. Raffaelli Jr E, Silva-Néto RP, Roesler CP. *Dor de cabeça – um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos.* Rio de Janeiro: Prestígio Editorial, 2005.
80. Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001 Jun;41(6):554-8.
81. Selekler HM, Kavuk I, Agelink MW, Komsuoglu S. Questioning aggravation of the headache during migraine attacks. *Eur J Med Res* 2004 May;9(5):279-81.

3 HIPÓTESES

Os odores, agradáveis ou desagradáveis, são fatores desencadeantes de cefaleia em pacientes com migrânea ou CTT.

Os pacientes com migrânea ou CTT apresentam osmofobia durante as crises de cefaleia e no período intercrise.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Determinar a associação entre odores e crises de cefaleia em pacientes com migrânea ou CTT.

4.2 Objetivos específicos

Em pacientes com migrânea ou cefaleia do tipo tensional:

- a) Identificar a frequência de desencadeamento de cefaleia por odores;
- b) Caracterizar as substâncias odorantes referidas com desencadeantes de crises de cefaleia;
- c) Determinar o tempo de surgimento da cefaleia após exposição aos odores;
- d) Determinar a frequência de osmofobia durante a crise e intercrise;
- e) Determinar os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia da associação entre exposição ao odor e desencadeamento de cefaleia ou surgimento de osmofobia.

5 SUJEITOS E MÉTODOS

5.1 Caracterização do estudo

5.1.1 *Tipo de estudo*

O estudo foi prospectivo, transversal, com comparação de grupos.

5.1.2 *Local de estudo*

O local do estudo foi uma clínica de cefaleia situada na cidade de Teresina, Piauí, Brasil, especializada em diagnóstico e tratamento das cefaleias.

5.1.3 *População de estudo*

Compuseram a população, os pacientes que buscaram atendimento médico no local de estudo, no período de agosto a dezembro de 2011, por busca espontânea ou por encaminhamento de outros especialistas, com queixa de cefaleia.

5.1.4 *Critérios de inclusão*

Foram incluídos no estudo, os pacientes que apresentarem todas as características abaixo discriminadas:

- a) Idade entre 18 e 60 anos;
- b) Diagnóstico de migrânea ou CTT, firmado pelo pesquisador à época da coleta de dados, segundo os critérios diagnósticos da ICHD-2 (Anexo A);
- c) Presença de cefaleia nos últimos seis meses, em uma frequência menor que 15 dias por mês.

5.1.5 *Critérios de exclusão*

Foram excluídos, os pacientes que apresentaram uma das características:

- a) Associação entre migrânea e CTT;
- b) Diagnóstico de outras cefaleias primárias;
- c) Diagnóstico de cefaleias secundárias;
- d) Presença de doenças associadas ou uso de medicações que comprometessem a olfação;
- e) Presença de cefaleia apenas no período peri-menstrual, definido como o intervalo de três dias antes até três dias depois do início do fluxo menstrual;
- f) Gestantes;
- g) Distúrbios cognitivos que dificultassem a compreensão da entrevista.

5.2 Tamanho amostral

A amostra foi não aleatória e por conveniência, devido ao fato de o local de estudo ser um serviço especializado. Para evitar viés de seleção, a amostra foi consecutiva. Foram entrevistados 400 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, mas não os de exclusão.

5.3 Metodologia

5.3.1 *Coleta de dados*

Respeitados os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, após lhe terem sido explicados os objetivos, os procedimentos a que seriam submetidos, os possíveis desconfortos que esses procedimentos poderiam desencadear.

dear e seus direitos como paciente. Àqueles que concordaram em participar, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice A).

Seguiu-se entrevista estruturada com base no Questionário de Atendimento Ambulatorial (Apêndice B). Os pacientes foram submetidos à minuciosa história clínica padronizada, realizada por especialista em cefaleia para registro das características típicas de suas dores nos últimos seis meses. Foram questionados quanto às substâncias odorantes desencadeadoras de cefaleia e osmofobia, tanto durante a crise de cefaleia como no período intercrise.

5.3.2 *Variáveis*

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

- a) idade, expressa em anos completos e calculada a partir de informação constante em documento de identificação do paciente. Foi categorizada em intervalos com amplitude de 10 anos;
- b) sexo.

No segundo grupo, foram consideradas as variáveis relacionadas à cefaleia, incluindo:

- a) diagnóstico, categorizado em migrânea e CTT;
- b) sintomas associados à cefaleia, categorizados em náusea, vômitos, fotofobia e fonofobia, isolados ou concomitantes, dicotomizados em presente e ausente.

No terceiro grupo, foram incluídas as variáveis relacionadas aos odores, incluindo:

- a) efeito do odor sobre a cefaleia, categorizado como intolerância durante a crise, intolerância intercrise e deflagrador de cefaleia;

- b) tempo entre a percepção do odor e o desencadeamento da cefaleia, expresso em minutos e categorizado em intervalos com amplitude de 10 minutos;
- c) classes de odores, categorizados em perfumes, produtos de limpeza, derivados de petróleo, inseticidas, produtos de culinária, produtos de beleza, fétidos e outros odores.

No Questionário de Atendimento Ambulatorial (Apêndice B), pôde-se observar que cada classe de odores esteve composta por opções múltiplas, sendo facultada a cada paciente a escolha de tantas opções quantas lhe desencadeassem cefaleia.

5.3.3 *Análise estatística*

Organizadas as informações em banco de dados, empregou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]) na versão 17.0 para análise estatística.

Foram utilizados os testes do qui-quadrado com correção de Yates, exato de Fisher e de Mann-Whitney, para diferença de médias de amostras não pareadas, admitindo-se nível de significância de 0,05.

5.4 Aspectos éticos

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Piauí, protocolo CEP-UESPI n°. 049/11 e registro SISNEP FR-439715.

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice A), conforme Resolução n°. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1 – Substâncias odorantes desencadeadoras de cefaleia em pacientes migranosos

Raimundo Pereira Silva-Néto¹

Mário Fernando Pietro Peres²

Marcelo Moraes Valença³

¹Pós-Graduando 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 Associado 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 – Salas 303/304 CEP: 64001-260 – Teresina-PI – Brasil

Tel./fax: + 55 86 3221.9000

E-mail: neurocefaleia@terra.com.br

Resumo

Objetivos: Determinar as substâncias odorantes desencadeadoras de crises de migrânea e o tempo de surgimento da cefaleia, após exposição. **Pacientes e Método:** Por meio de estudo prospectivo, transversal, com comparação de grupos, empregando amostra não aleatória e de conveniência, 200 pacientes com migrânea e 200 com cefaleia do tipo tensional, diagnosticados conforme os critérios da *International Classification of Headache Disorders – second edition*, foram entrevistados sobre substâncias odorantes deflagradoras de cefaleia e tempo de surgimento da dor, após sua exposição. **Resultados:** Foram investigados 400 pacientes, divididos igualmente nos diagnósticos de migrânea e cefaleia do tipo tensional. A razão masculino/feminino para migrânea e cefaleia do tipo tensional foi igual, respectivamente, a 0,1:1 e 4,4:1,0. A idade dos pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional foi, respectivamente, $37,3 \pm 0,6$ e $40,0 \pm 0,7$ anos. Ambas as diferenças foram significantes. Houve desencadeamento da cefaleia por odores decorridos $25,5 \pm 1,9$ minutos e mediana de 20 minutos da exposição em 70,0% (140/200) dos pacientes com migrânea e em nenhum com cefaleia do tipo tensional, do que decorreu baixa sensibilidade (70,0%, IC95%=63,1-76,2) e alta especificidade (100,0%, IC95%=97,6-100,0). Os odores desencadeantes de cefaleia distribuíram-se nessa ordem de frequência: perfumes (106/140; 75,7%), tintas (59/140; 42,1%), gasolina (40/140; 28,6%) e água sanitária (38/140; 27,1%). Houve significância na associação de odores desencadeantes de migrânea, especialmente entre perfumes com produtos de limpeza ($\Phi = -0,459$), de culinária ($\Phi = 0,238$), de beleza ($\Phi = -0,213$) e com odores fétidos ($\Phi = -0,582$). **Conclusões:** As substâncias odorantes, isoladas ou em associação, principalmente o perfume, podem desencadear crises de migrânea, decorridos poucos minutos da exposição.

Palavras-chave: Transtornos de enxaqueca. Odores. Transtornos do Olfato/Osmofobia.

Abstract

Odorants substances that trigger headache in patients with migraine

Objectives: To determine odorants that trigger migraine attacks and the time of onset of headache after exposure. **Patients and Methods:** Through a prospective, cross-sectional study, with comparison of groups, and employing non-random sample of convenience, 200 patients with migraine and 200 with tension-type headache, diagnosed according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders - second edition, were interviewed about odorants triggering of headache and time of onset of pain, after exposure. **Results:** Four hundred patients were investigated, divided equally in the diagnosis of migraine and tension-type headache. The ratio male/female for migraine and tension-type headache was equal, respectively, to 0.1:1 and 4.4:1.0. The age of patients with migraine and tension-type headache was, respectively, 37.3 ± 0.6 and 40.0 ± 0.7 years. Both differences were significant. There was triggered of headache by odors after 25.5 ± 1.9 minutes and median of 10 minutes of exposure in 70.0% (140/200) of patients with migraine and none with tension-type headache, which ran the low sensitivity (70.0%, 95%CI=63.1 to 76.2) and high specificity (100.0%, 95%CI=97.6 to 100.0). Odors triggers headache are distributed in that order of frequency: perfumes (106/140, 75.7%), paints (59/140, 42.1%), gasoline (40/140, 28.6%) and bleach (38/140, 27.1%). There was significant in the association of odors trigger migraine, especially among perfume with cleaning ($\Phi = -0.459$), cooking ($\Phi = 0.238$), beauty ($\Phi = -0.213$) and foul odors ($\Phi = -0.582$). **Conclusions:** Odorants, alone or in combination, especially perfume, can trigger migraine attacks, after a few minutes of exposure.

Keywords: Migraine Disorders. Odors. Olfaction Disorders/Osmophobia.

Introdução

Na natureza, as substâncias podem ser classificadas quanto à capacidade de provocar percepções olfatórias, em odorantes, aquelas que têm odor; ou inodoras, quando não têm. As odorantes compreendem diferentes produtos químicos e, independente da estrutura ou função química à qual pertençam, induzem maior ou menor intensidade ao odor percebido.

De modo geral, os odores são resultantes da ação de moléculas voláteis, orgânicas ou minerais, com propriedades físico-químicas distintas, as quais, atuando como estímulos para o sistema olfativo de um corpo, desencadeiam impulsos que são transmitidos ao cérebro^{1,2}.

São conhecidas três características de odores: caráter ou qualidade, que corresponde a uma escala de medida nominal, na qual o indivíduo traduz o odor como parecido com outro de seu repertório; intensidade ou concentração, equivalente à força de percepção do odor; e hedonicidade, definida como a medida da agradabilidade do odor³.

A hedonicidade é bastante subjetiva devido à sensação olfatória ser individualizada⁴. Depende de estado fisiológico, cultura, hábitos e idade do indivíduo. Constitui um julgamento quanto ao odor ser desagradável ou agradável⁵⁻⁶. Quando o odor é julgado agradável é, também, denominado aroma e, geralmente, utilizado em perfumaria e culinária¹.

As substâncias odorantes bem toleradas pela população em geral, mesmo em baixas concentrações podem desencadear crises de cefaleia em pacientes com migrânea^{5,7-10}.

Esse fato é relevante porque na migrânea, doença neurológica crônica, com prevalência de 15,2%, no Brasil¹¹, a cefaleia se associa com náusea ou vômitos, fotofobia, fonofobia, tontura e osmofobia^{5,12,13}, com intensidade que pode incapacitar o paciente a exercer suas atividades diárias.

As crises de migrânea podem ser desencadeadas por diversos fatores, dentre os quais os odores, mas estes foram pouco estudados no Brasil como gatilho da migrânea. Este é o primeiro estudo para determinar as substâncias odorantes desencadeadoras de crises de migrânea e o tempo de surgimento da cefaleia após exposição.

Pacientes e Método

Foi realizado estudo prospectivo, transversal, com comparação de grupos, em amostra não aleatória e de conveniência, constituída dos primeiros 200 pacientes com migrânea e 200 com cefaleia do tipo tensional (CTT) (grupo de comparação), com idade entre 18 e 60 anos, atendidos em uma clínica de cefaleia, localizada em Teresina, Piauí, Brasil, no período de agosto a dezembro de 2011. Esses diagnósticos foram firmados conforme os critérios diagnósticos da *International Classification of Headache Disorders – second edition (ICHD-2)*¹⁴.

A fim de obter dados válidos e consistentes, foram excluídos do estudo pacientes que não relatavam cefaleia nos últimos seis meses, tinham diagnóstico de associação entre migrânea e CTT ou de outras cefaleias primárias ou secundárias, presença de doenças associadas ou uso de medicações que comprometessem a olfação, e gestantes.

Os pacientes foram submetidos à minuciosa história clínica padronizada, realizada por especialista em cefaleia, para registro das características típicas de suas dores nos últimos seis meses. Respeitados os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Seguiu-se entrevista estruturada com base em questionário para investigação dos objetivos da pesquisa, sendo excluídos, nessa etapa, pacientes não colaborativos ou que responderam de forma incompleta à entrevista.

A entrevista consistiu em questionar os pacientes quanto às substâncias odorantes deflagradoras de cefaleia e do tempo de surgimento da dor após sua exposição. Tais substâncias foram distribuídas em oito categorias: odores fétidos, perfumes, derivados de petróleo, inseticidas, produtos de limpeza, de culinária e de beleza e outros.

Organizadas as informações em banco de dados, empregou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]) na versão 17.0 para análise estatística. Foram utilizados os testes do qui-quadrado com correção de Yates, exato de Fisher e de Mann-Whitney, para diferença de médias de amostras não pareadas, além do coeficiente Phi de contingência para as variáveis nominais, admitindo-se nível de significância de 0,05.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Piauí, protocolo CEP-UESPI n°. 049/11 e registro SISNEP FR-439715. Todos os pacientes assinaram o TCLE.

Resultados

Foram investigados 400 pacientes, com idade igual a $38,6 \pm 0,5$ anos (IC95% 37,7-39,6), variando entre 22 e 58 anos, dos quais 219 (54,7%) eram do sexo feminino, o que correspondeu à razão de sexo de 0,83:1 masculino/feminino.

Foram diagnosticados 200 (50,0%) pacientes com CTT e 200 (50,0%) com migrânea, cuja distribuição diferiu segundo sexo e idade, conforme se observa na Tabela 1. A CTT predominou no sexo masculino, com razão de sexo igual a 4,4:1,0 masculino/feminino, enquanto que na migrânea essa razão igualou-se a 0,1:1, portanto, com predomínio no sexo feminino. Estas diferenças foram significantes. Em relação à idade, CTT acometeu pacientes com idade de $40,0 \pm 0,7$ anos e migrânea foi diagnosticada em pacientes mais jovens, com idade de $37,3 \pm 0,6$ anos, sendo estas diferenças significantes.

Tabela 1 – Distribuição de sexo e idade segundo diagnóstico de 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT

Variáveis	Diagnóstico		Valor de p
	Migrânea	CTT	
Sexo			<0,001*
Feminino (n; %)	182 (91,0)	37 (18,5)	
Masculino (n; %)	18 (9,0)	163 (81,5)	
Idade (anos)			0,008[†]
Média (EM)	37,3 (0,6)	40,0 (0,7)	
IC95%	36,0-38,6	38,5-41,4	
Mediana (amplitude semi-interquartílica)	39,0 (8,0)	39,0 (8,0)	
Variação	22-58	22-58	

Nota: * - valor de p com base no teste de qui-quadrado; [†] - valor de p pelo teste de Mann-Whitney para diferença de médias de amostras não pareadas.

O desencadeamento da cefaleia por odores ocorreu em 140/200 (70,0%) pacientes com migrânea e em nenhum com CTT (0/200) e teve baixa sensibilidade (70,0%, IC=63,1-76,2) e alta especificidade (100,0%, IC=97,6-100,0). A dor ocorreu em 25,5±1,9 minutos e mediana de 20 minutos da exposição ao odor.

Os odores foram referidos como desencadeantes de cefaleia nessa ordem de frequência: perfumes (106/140; 75,7%), tintas (59/140; 42,1%), gasolina (40/140; 28,6%) e água sanitária (38/140; 27,1%). Os tempos de desencadeamento de crises de cefaleia não alcançaram significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição de odores e tempos de latência para desencadeamento de cefaleia em 140 pacientes com migrânea

Grupos de odores	Frequência		Tempo de latência (min)
	n	%	
Perfume	106	75,7	23,5 ± 2,0
Floral	21	15,0	
Cítrico	3	2,1	
Produtos de limpeza	69	49,3	22,4 ± 2,3
Água sanitária*	38	27,1	
Desinfetante*	29	20,7	
Bom-ar*	12	8,6	
Detergente*	6	4,3	
Sabão*	3	2,1	
Amaciante de roupa	1	0,7	
Derivados de petróleo	46	32,9	21,9 ± 2,7
Gasolina*	40	28,6	
Querosene*	5	3,6	
Óleo diesel*	4	2,9	
Gás de cozinha*	1	0,7	
Produtos de culinária	21	15,0	15,9 ± 3,5
Fritura	3	2,1	
Peixe	2	1,4	
Café	2	1,4	
Carne	2	1,4	
Alho	2	1,4	
Óleo de cozinha	1	0,7	
Outros alimentos	5	3,6	
Odores fétidos	16	11,4	23,3 ± 4,8
Esgoto	4	2,9	
Suor	3	2,1	
Fezes de animais	1	0,7	
Carcaça de animal	1	0,7	
Outros	3	2,1	
Inseticidas	10	7,1	17,1 ± 5,6
Naftalina	2	1,4	
Carbamato (Baygon [®])	2	1,4	
Qualquer tipo	5	3,6	
Produtos de beleza	2	1,4	35,0 ± 25,0
Esmalte de unhas	2	1,4	
Outros odores	93	66,4	22,8 ± 2,0
Tinta (verniz)*	59	42,1	
Cigarro*	32	22,9	
Fumaça*	16	11,4	
Outros odores*	4	2,9	

Notas: * - percentuais calculados com base no total de pacientes com desencadeamento de dor devido a associações de odores. Não souberam detalhar perfumes, 82 (77,4%) casos; derivados de petróleo, 1 (2,8%); produtos de culinária, 4 (19,0%) casos; odores fétidos, 4 (25,0%) e inseticidas, 1 (10,0%) caso.

Os pacientes referiram crises de cefaleia desencadeadas por mais de uma substância odorante. Os perfumes se associaram com produtos de limpeza, de culinária, de beleza e com odores fétidos; produtos de limpeza associaram-se aos derivados de petróleo, produtos de culinária e odores fétidos; derivados de petróleo associaram-se, exclusivamente, aos produtos de culinária; inseticidas se associaram a outros odores, assim como os produtos de culinária. Estas associações foram significantes (Tabela 3).

Tabela 3 – Associações entre odores desencadeadores de cefaleia em 140 pacientes com migrânea

Odores que deflagram cefaleia	Perfumes (n=106)		Coeficiente Phi
	n	%	
Produtos de limpeza	38	35,8	-0,459
Derivados de petróleo	31	29,2	-
Inseticidas	10	9,4	-
Produtos de culinária	21	19,8	0,238
Produtos de beleza	-	-	-0,213
Odores fétidos	1	0,9	-0,582
Outros odores	69	65,1	-

Odores que deflagram cefaleia	Produtos de limpeza (n=69)		Coeficiente Phi
	n	%	
Derivados de petróleo	30	43,5	0,223
Inseticidas	4	5,8	-
Produtos de culinária	15	21,7	0,186
Produtos de beleza	2	2,9	-
Odores fétidos	14	20,3	0,275
Outros odores	46	66,7	-

Odores que deflagram cefaleia	Derivados de petróleo (n=46)		Coeficiente Phi
	n	%	
Inseticidas	3	6,5	-
Produtos de culinária	12	26,1	0,217
Produtos de beleza	-	-	-
Odores fétidos	2	4,4	-
Outros odores	28	60,9	-

Odores que deflagram cefaleia	Inseticidas (n=10)		Coeficiente Phi
	n	%	
Produtos de culinária	1	10,0	-
Produtos de beleza	-	-	-
Odores fétidos	-	-	-
Outros odores	3	30,0	-0,214

Odores que deflagram cefaleia	Produtos de culinária (n=21)		Coeficiente Phi
	n	%	
Produtos de beleza	-	-	-
Odores fétidos	-	-	-
Outros odores	18	85,7	0,172

Odores que deflagram cefaleia	Odores fétidos (n=16)		Coeficiente Phi
	n	%	
Outros odores	12	75,0	-

Discussão

Na migrânea, as crises podem ser desencadeadas por diversos fatores identificáveis e, na maioria das vezes, múltiplos para um mesmo paciente. Dentre esses fatores, os que mais frequentemente desencadeiam dor são estresse, alterações hormonais (período ovulatório ou peri-menstrual, menopausa e terapia de reposição hormonal), privação ou excesso de sono, hábitos alimentares (jejum prolongado ou ingestão de determinados alimentos, aditivos alimentares ou bebida alcoólica), esforço físico (ato sexual, tosse, espirro, evacuação e levantamento de peso)^{12,15-18}. Além desses fatores, muitos pacientes podem apresentar crises de cefaleia deflagradas por estímulos sensoriais, como luminosidade, barulho ou exposição a determinadas substâncias odorantes^{7,9,12,19-23}.

Constatamos que as substâncias odorantes desencadearam crises de migrânea na maioria dos pacientes e o mesmo percentual foi encontrado por outros autores^{24,25}. Houve discordância de dois estudos, nos quais os autores referiram, respectivamente, 36,5% e 46,0%^{5,15}.

É oportuno ressaltar que não observamos cefaleia desencadeada por odores em pacientes com CTT. Esses achados confirmaram que os odores servem para diferenciar migrânea de CTT^{18,20}.

As características de intensidade e caráter dos odores não foram empregadas como critérios para determinação do desencadeamento de dor. A hedonicidade foi parcialmente considerada no detalhamento dos odores desencadeantes de dor, do que derivou identificar predominância do perfume na maioria dos pacientes. Diversos autores relatam resultados semelhantes, ao afirmarem que o perfume, mais frequentemente, desencadeia dor, seguido de derivados de petróleo, produtos de limpeza e de culinária^{5,9,12,15,16,20,21}.

Apesar da maioria dos pacientes ter informado perfume como a principal substância odorante desencadeadora de cefaleia, apenas uma minoria soube distinguir sua fragrância

como sendo de origem floral ou cítrica. No entanto, em um estudo no qual houve detalhamento das fragrâncias, 50% dos pacientes mencionaram perfumes de origem floral²⁰.

Foi possível discriminar associações estatisticamente significantes de várias categorias de substâncias odorantes no desencadeamento de cefaleia. Em outros estudos, houve também associação de dois ou mais odores em percentuais que variaram de 63,8% a 64,7% dos pacientes^{12,20}.

Habitualmente, as crises de migrânea podem surgir até 48 horas após a exposição do paciente ao odor¹². No entanto, neste estudo, a dor ocorreu mais precocemente. Estes dados são corroborados pelo único estudo realizado para determinar o tempo de surgimento da dor, no qual os autores demonstraram que 68,4% dos pacientes apresentaram cefaleia em menos de 20 minutos após exposição aos odores¹².

Conclusões

As substâncias odorantes, isoladas ou em associação, que desencadearam crises de migrânea, ordenadas por frequência, foram perfumes, tintas, gasolina e água sanitária. A cefaleia ocorreu em poucos minutos após a exposição ao odor.

Referências

1. Lacey MEQ, Schirmer WN, Lisboa HM. A olfatometria como ferramenta na verificação da eficácia de neutralizador de odor industrial. *Ambiência* 2008 Set/Dez;4(3):367-82.
2. Belli Filho P, Silva GP, Santo CL, Lisboa HM, Carmo Júnior GN. Avaliação de impactos de odores em bacias hidrográficas com produções de suínos. *Eng Sanit Ambient* 2007 Jul/Sep;12(3):252-8.
3. Schirmer WN, Lacey MEQ, Lisboa HM, Vieira M, Rosso L, Campos GF, Rodrigues MZ. Análises olfatométricas para determinação das características do odor no manguezal do Itacorubi, município de Florianópolis, Santa Catarina. *Revista de Ciências Ambientais* 2008;2(1):57-72
4. Dalton P. Odor perception and beliefs about risk. *Chem Senses* 1997;21(4):447-58.

5. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Aiba S, Hirata K. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011 Jul;31(9):1023-8.
6. Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, *et al.* Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 2001 Mar;13(3):506-19.
7. Martins IP, Golveia RG, Parreira E. Kinesiophobia in migraine. *J Pain* 2006 Jun;7(6):445-51.
8. Vernassière C, Petitpain N, Martin S, Tréchet P, Barbaud A, Schmutz JL. 8-Methoxypsoralen and neurological disorders: from dysosmia to migraine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006 Aug;22(4):217-8.
9. Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache* 2004 Nov-Dec;44(10):1019-23.
- 10 Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 1993 Jan-Feb;48(1):6-13.
11. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, *et al.* A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 2009 Jun;29(6):642-9.
12. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, Hillert L, Lodin K, Waldenlind E. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2010 Jun;14(3):244-51.
13. Allais G, Acuto G, Benedetto C, D'Andrea G, Grazi L, Manzoni GC, *et al.* Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan. *Neurol Sci* 2010 Jun;31(Suppl 1):115-9.
14. Ad Hoc Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 2004;24(Supl. 1):1-160.
15. Fukui PT, Gonçalves TRT, Strabelli CG, Lucchino NMF, Matos FC, Santos JP, *et al.* Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2008 Sep;66(3-A):494-9.
16. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007 Mar;27(5):394-402.
17. 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* 2005 Jun;25(6):444-51.
18. Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001 Jun;41(6):554-8.

19. Friedman DI, De ver Dye T. Migraine and the environment. *Headache* 2009 Jun;49(6):941-51.
20. 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* 2007 Set;27(9):1061-8.
21. Ierusalimschy R, Moreira Filho PF. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. *Arq Neuropsiquiatr* 2002 Sep;60(3-A):609-13.
22. Scharf L, Turk DC, Marcus DA. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache* 1995 Jul-Aug;35(7):397-403.
23. Raffaelli Jr E, Martins OJ, D'água Filho AS. A role for anticonvulsivants in migraine. *Funct Neurol* 1986;1(4):495-8.
24. Tekle-Haimanot R, Seraw B, Forsgren L, Ekbohm K, Ekstedt J. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. *Cephalalgia* 1995 Dec;15(6):482-8.
25. Bell IR, Hardin EE, Baldwin CM, Schwartz GE. Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. *Environ Res* 1995 Aug;70(2):84-97.

6.2 Artigo 2 – Acurácia da osmofobia no diagnóstico diferencial de migrânea e cefaleia do tipo tensional

Raimundo Pereira Silva-Néto¹

Mário Fernando Pietro Peres²

Marcelo Moraes Valença³

¹Pós-Graduando 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 Associado 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 – Salas 303/304 CEP: 64001-260 – Teresina-PI – Brasil

Tel./fax: + 55 86 3221.9000

E-mail: neurocefaleia@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Determinar os parâmetros de acurácia da osmofobia no diagnóstico diferencial entre migrânea e cefaleia do tipo tensional. **Pacientes e Método:** Por meio de estudo prospectivo, transversal, com comparação de grupos, empregando amostra não aleatória e de conveniência, 200 pacientes com migrânea e 200 com cefaleia do tipo tensional, diagnosticados conforme os critérios da *International Classification of Headache Disorders – second edition*, foram entrevistados sobre osmofobia durante a crise e período intercrise. **Resultados:** Foram investigados 400 pacientes, divididos igualmente nos diagnósticos de migrânea e cefaleia do tipo tensional. A razão masculino/feminino para migrânea e cefaleia do tipo tensional foi igual, respectivamente, a 0,1:1 e 4,4:1,0. A idade dos pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional foi, respectivamente, $37,3 \pm 0,6$ e $40,0 \pm 0,7$ anos. Ambas as diferenças foram significantes. Durante a crise, osmofobia ocorreu em 86,0% (172/200) dos pacientes com migrânea e em 6,0% (12/200) daqueles com cefaleia do tipo tensional. Na migrânea, osmofobia esteve associada com fotofobia e fonofobia (66/200; 33,0%) ou com náusea, fotofobia e fonofobia (107/200; 53,5%) e apresentou alta sensibilidade (86,0%, IC95%=80,2-90,3) e especificidade (94,0%, IC95%=89,5-96,7), com baixos percentuais de falsos positivos (6,5%, IC95%=3,6-11,4) e negativos (13,0%, IC95%=8,9-18,4). No período intercrise, osmofobia foi restrita a pacientes migranosos (48/200; 24,0%). As áreas sob as curvas ROC foram: $0,903 \pm 0,017$ para osmofobia durante crise; $0,784 \pm 0,025$ intercrise; $0,807 \pm 0,023$ para fotofobia/fonofobia; e $0,885 \pm 0,017$ para desencadeamento de dor por odores. **Conclusões:** Osmofobia poderá ser um marcador específico para diferenciar migrânea de cefaleia do tipo tensional, permitindo sugerir sua inclusão nos critérios para diagnosticar migrânea.

Palavras-chave: Transtornos de Enxaqueca. Odores. Transtornos do Olfato/Osmofobia.

Abstract

Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis of migraine and tension-type headache

Objective: To determine the accuracy parameters of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. **Patients and Method:** Through a prospective, cross-sectional study, with groups comparison, and employing non-random and convenience sample, 200 patients with migraine and 200, with tension-type headache, diagnosed according to criteria of International Classification of Headache Disorders - second edition, were interviewed about osmophobia during the crisis and in the period between episodes. **Results:** Four hundred patients were investigated, divided equally in the diagnosis of migraine and tension-type headache. The ratio male/female for migraine and tension-type headache was equal, respectively, to 0.1:1 and 4.4:1.0. The age of patients with migraine and tension-type headache was, respectively, 37.3 ± 0.6 and 40.0 ± 0.7 years. Both differences were significant. During the crisis, osmophobia occurred in 86.0% (172/200) of patients with migraine and 6.0% (12/200) of those with tension-type headache. In migraine, osmophobia was associated with photophobia and phonophobia (66/200, 33.0%) or with nausea, photophobia and phonophobia (107/200, 53.5%) and presented high sensitivity (86.0%, 95%CI=80.2 to 90.3) and specificity (94.0%, 95%CI=89.5 to 96.7), with low percentages of false positives (6.5%, 95%CI=3.6 to 11.4) and negatives (13.0%, 95%CI=8.9 to 18.4). In the period between episodes, osmophobia was restricted to migraine patients (48/200, 24.0%). The areas under ROC curves were: 0.903 ± 0.017 to osmophobia during crisis; 0.784 ± 0.025 between crisis; 0.807 ± 0.023 to photophobia/phonophobia, and 0.885 ± 0.017 to pain developed by odors. **Conclusions:** Osmophobia may be a specific marker to differentiate migraine from tension-type headache, which suggests its inclusion within the criteria to diagnose migraine.

Keywords: Migraine Disorders. Odors. Olfaction Disorders/Osmophobia.

Introdução

Osmofobia é definida como uma intolerância aos odores e está associada às cefaleias primárias, principalmente à migrânea com ou sem aura¹⁻⁷, podendo estar presente na cefaleia do tipo tensional (CTT). Não há descrição na literatura de sua ocorrência nas cefaleias secundárias.

A prevalência de osmofobia durante a crise em pacientes com migrânea varia de 20% a 81,7%^{2,4-10}. No entanto a osmofobia pode estar presente em ausência de dor (período intercrise)^{2,3,8,11-14}.

Migrânea é uma doença neurológica crônica, com prevalência de 15,2%, no Brasil¹⁵. É definida como uma reação neurovascular anormal que ocorre em um organismo geneticamente vulnerável. Exterioriza-se, clinicamente, por episódios recorrentes de cefaleia e manifestações associadas, dependentes de fatores desencadeantes¹⁶.

Essas manifestações associadas incluem náusea ou vômitos, fotofobia, fonofobia, tontura e osmofobia^{1,2,17,18}. No entanto apenas náusea e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia integram os critérios diagnósticos de migrânea. No apêndice da *International Classification of Headache Disorders – second edition (ICHD-2)*, é proposta a inclusão de osmofobia como critério adicional^{3,18}.

Em apenas dois estudos, osmofobia foi observada, respectivamente, em 8,3% e 14,3% dos pacientes com CTT, numa demonstração de que é um sintoma de baixa sensibilidade e alta especificidade, mais do que fotofobia ou fonofobia, para o diagnóstico diferencial entre migrânea e CTT^{9,11}.

O objetivo deste estudo foi determinar os parâmetros de acurácia da osmofobia no diagnóstico diferencial entre migrânea e CTT.

Pacientes e Método

Foi realizado estudo prospectivo, transversal, com comparação de grupos, em amostra não aleatória e de conveniência, constituída dos primeiros 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT (cefaleia do tipo tensional) (grupo de comparação), com idade entre 18 e 60 anos, atendidos em uma clínica de cefaleia, localizada em Teresina, Piauí, Brasil, no período de agosto a dezembro de 2011. Esses diagnósticos foram firmados conforme os critérios diagnósticos da ICHD-2¹⁸.

A fim de obter dados válidos e consistentes, foram excluídos do estudo pacientes que não relatavam cefaleia nos últimos seis meses, tinham diagnóstico de associação entre migrânea e CTT ou de outras cefaleias primárias ou secundárias, presença de doenças associadas ou uso de medicações que comprometessem a olfação, e gestantes.

Os pacientes foram submetidos à minuciosa história clínica padronizada, realizada por especialista em cefaleia, para registro das características típicas de suas dores nos últimos seis meses. Foram questionados quanto à osmofobia, tanto durante a crise de cefaleia, quanto no período intercrise. Respeitados os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Seguiu-se entrevista estruturada com base em questionário para investigação dos objetivos da pesquisa, sendo excluídos, nessa etapa, pacientes não colaborativos ou que responderam de forma incompleta à entrevista.

Organizadas as informações em banco de dados, empregou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]) na versão 17.0 para análise estatística. Foram utilizados os testes do qui-quadrado com correção de Yates, exato de Fisher e de Mann-Whitney, para diferença de médias de amostras não pareadas, admitindo-se nível de significância de 0,05. Foram determinados os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Piauí, protocolo CEP-UESPI nº. 049/11 e registro SISNEP FR-439715. Todos os pacientes assinaram o TCLE.

Resultados

Foram investigados 400 pacientes, com idade igual a $38,6 \pm 0,5$ anos (IC95% 37,7-39,6), variando entre 22 e 58 anos, dos quais 219 (54,7%) eram do sexo feminino, o que correspondeu à razão de sexo de 0,83:1 masculino/feminino.

Foram diagnosticados 200 (50,0%) pacientes com CTT e 200 (50,0%) com migrânea, cuja distribuição diferiu segundo sexo e idade, conforme se observa na Tabela 1. A CTT predominou no sexo masculino, com razão de sexo igual a 4,4:1,0 masculino/feminino, enquanto que na migrânea essa razão igualou-se a 0,1:1, portanto, com predomínio no sexo feminino. Estas diferenças foram significantes. Em relação à idade, a CTT acometeu pacientes com idade de $40,0 \pm 0,7$ anos e a migrânea foi diagnosticada em pacientes mais jovens, com idade de $37,3 \pm 0,6$ anos, sendo estas diferenças significantes.

Tabela 1 – Distribuição de sexo e idade segundo diagnóstico de 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT

Variáveis	Diagnóstico		Valor de p
	Migrânea	CTT	
Sexo			<0,001*
Feminino (n; %)	182 (91,0)	37 (18,5)	
Masculino (n; %)	18 (9,0)	163 (81,5)	
Idade (anos)			0,008[†]
Média (EM)	37,3 (0,6)	40,0 (0,7)	
IC95%	36,0-38,6	38,5-41,4	
Mediana (amplitude semi-interquartilica)	39,0 (8,0)	39,0 (8,0)	
Varição	22-58	22-58	

Nota: * - valor de p com base no teste de qui-quadrado; [†] - valor de p pelo teste de Mann-Whitney para diferença de médias de amostras não pareadas.

Quanto aos sintomas diferenciais entre CTT e migrânea, identificou-se que, durante uma crise, pacientes migranosos mais frequentemente relataram osmofobia (172/200;

86,0%), eram do sexo feminino (164/172; 95,4%) e referiam associação da osmofobia com fotofobia e fonofobia (66/200; 33,0%) ou com náusea, fotofobia e fonofobia (107/200; 53,5%). Pacientes em crise de CTT mais frequentemente não referiram osmofobia (188/200; 94,0%), eram do sexo masculino (158/188; 84,0%) e não tinham outros sintomas (148/200; 74,0%).

No período intercrise, houve predomínio de ausência de osmofobia, tanto entre migranosos quanto nos pacientes com CTT, independente do sexo, porém, quando presente, ela esteve restrita a pacientes migranosos (48/200; 24,0%). Os odores desencadearam cefaleia em 140/200 (70,0%) migranosos, incluindo os 48 com osmofobia intercrise e 92, sem essa queixa. Ambas as diferenças alcançaram significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das características sintomatológicas, segundo diagnóstico de 200 pacientes com migrânea e 200 com CTT

Características sintomatológicas	Diagnóstico				Valor de p
	Migrânea		CTT		
	n	%	n	%	
Osmofobia durante a crise	172	86,0	12	6,0	<0,001*
Feminino	164	95,3	7	58,3	
Masculino	8	4,7	5	41,7	
Osmofobia intercrise	48	24,0	-	-	<0,001[†]
Feminino	36	75,0	-	-	
Masculino	12	25,0	-	-	
Sintomas associados à cefaleia					<0,001*
Fotofobia e fonofobia	66	33,0	36	18,0	
Náusea, fotofobia e fonofobia	107	55,5	16	8,0	
Náusea e vômito	11	5,5	-	-	
Nenhum	16	8,0	148	74,0	
Odor como gatilho da cefaleia	140	70,0	-	-	<0,001*
Feminino	134	95,7	-	-	
Masculino	6	4,3	-	-	

Nota: * - valor de p com base no teste exato de Fisher; [†] - valor de p pelo teste de qui-quadrado

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, assim como dos falsos valores positivo e negativo das associações, estatisticamente significantes, de osmofobia durante a crise e intercrise, fotofobia/fonofobia e do desencadeamento de cefaleia por odores com o diagnóstico de migrânea.

Enquanto que osmofobia durante a crise e fotofobia/fonofobia apresentaram altos valores indicativos de acurácia para diagnóstico de migrânea, com baixos percentuais de falsos positivos e negativos, a osmofobia intercrise e o desencadeamento de cefaleia por odores tiveram baixa sensibilidade e alta especificidade, do que resultaram altos valores preditivos positivos.

Na presença de osmofobia durante a crise, a probabilidade de não ser migrânea igualou-se a 6,5%, ao passo que a probabilidade de ser migrânea na ausência de osmofobia durante a crise foi de 13,0%. O mesmo raciocínio desenvolvido em relação à osmofobia intercrise permitiu afirmar que, quando presente, a probabilidade de não ser migrânea variou de zero a 9,2%, enquanto que a probabilidade de ser migrânea na ausência de osmofobia intercrise variou de 38,0% a 48,0% (Tabela 3).

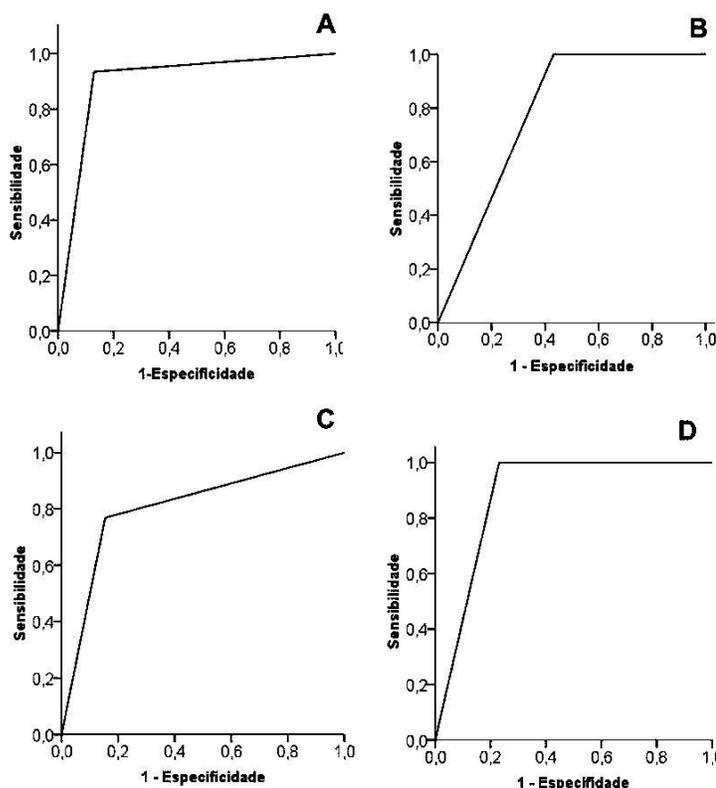
O desencadeamento de cefaleia por odores apresentou alta especificidade, alto valor preditivo positivo, do que derivou o baixo falso valor positivo, diferindo da presença de fotofobia/fonofobia, a qual teve sensibilidade maior que a especificidade e valor preditivo negativo maior que o valor preditivo positivo (Tabela 3).

Tabela 3 – Parâmetros da associação entre sintomas e diagnóstico de 200 pacientes com migrânea

Parâmetros	Osmofobia durante a crise		Osmofobia intercrise		Fotofobia/Fonofobia		Desencadeamento de dor por odores	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Sensibilidade	86,0	80,2-90,3	24,0	18,4-30,6	86,5	80,8-90,8	70,0	63,1-76,2
Especificidade	94,0	89,5-96,7	100,0	97,6-100,0	74,0	67,2-79,8	100,0	97,6-100,0
VPP	93,5	88,6-96,4	100,0	90,7-100,0	76,9	70,7-82,1	100,0	96,7-100,0
VPN	87,0	81,6-91,1	56,8	51,4-62,0	84,6	78,2-89,4	76,9	71,2-81,8
FVP	6,5	3,6-11,4	0,0	0,0-9,2	23,1	17,9-29,3	0,0	0,0 - 3,3
FVN	13,0	8,9-18,4	43,2	38,0-48,5	15,4	10,6-21,8	23,1	18,2-28,8

Legenda: VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; FVP – falso valor preditivo positivo; FPN – falso valor preditivo negativo

As áreas sob as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para pesquisas médicas igualaram-se a: $0,903 \pm 0,017$ para osmofobia durante a crise (Gráfico 1A); $0,784 \pm 0,025$ para osmofobia intercrise (Gráfico 1B); $0,807 \pm 0,023$ para fotofobia/fonofobia (Gráfico 1C) e $0,885 \pm 0,017$ para o desencadeamento de dor por odores (Gráfico 1D).

Gráfico 1 – Curvas ROC de osmofobia em crise e intercrise, fotofobia e fonofobia e cefaleia desencadeada por odores

Legenda: A – Curva de osmofobia na crise, B – Curva de osmofobia intercrise, C – Curva de fotofobia e fonofobia, D – Curva de aparecimento da cefaleia por odores

Discussão

Osmofobia é uma queixa frequente de pacientes migranosos^{1-7,19}, tal como se comprovou neste estudo. Seu exato mecanismo é desconhecido, porém estudo recente mostra que o processamento olfativo é alterado na migrânea. Os odores, ao estimularem o sistema olfatório, podem também estimular o sistema trigeminal desencadeando dor, ou seja, aponta para uma ligação funcional entre os sistemas olfatório e nociceptivo²⁰.

Até o momento, os sintomas incluídos no diagnóstico de migrânea não são suficientemente sensíveis e específicos para serem considerados patognomônicos, como também a osmofobia, embora frequente, não é patognomônica. No entanto a osmofobia parece contribuir para o diagnóstico diferencial entre migrânea e CTT³.

Neste estudo, ao se comparar migrânea com CTT, constatou-se que os pacientes com migrânea mais frequentemente referiram osmofobia, em associação com fotofobia e fonofobia ou com náusea, fotofobia e fonofobia. Recentemente, um estudo com 60 pacientes com migrânea identificou as prevalências, durante a crise, dos principais sintomas associados à cefaleia, iguais a 80,0% para náusea, 53,0% para vômitos, 93,0% para fonofobia, 87,0% para fotofobia e 81,7% para osmofobia².

Vários autores sugerem que osmofobia é muito específica no diagnóstico de migrânea^{2,21,22}. Em dois estudos, osmofobia apresentou baixa sensibilidade, mas alta especificidade no diagnóstico diferencial entre migrânea e CTT, valores maiores que esses parâmetros para fotofobia ou fonofobia^{6,9}.

Em nosso estudo, a especificidade da osmofobia para o diagnóstico de migrânea foi maior que a sensibilidade, que também foi alta, correspondendo, portanto, a baixos percentuais de falsos positivos e negativos. Daí decorre que quando osmofobia estiver presente durante a crise, é mais provável o diagnóstico de migrânea do que de CTT. Por outro lado, sua ausência tende a afastar esse diagnóstico.

Seguindo o mesmo raciocínio, o valor elevado da área sob a curva ROC para osmofobia durante a crise mostrou que osmofobia é um bom parâmetro para separar os pacientes que têm migrânea daqueles que não têm. Portanto, sua acurácia é alta no diagnóstico de migrânea.

Em nosso estudo, osmofobia intercrise esteve restrita a pacientes migranosos, foi pouco sensível, mas altamente específica. Além disso, todos esses pacientes tiveram associação com a presença de odores deflagrando crises.

Em um estudo recente, dos pacientes que tiveram crises desencadeadas por odores, 84,0% apresentaram osmofobia intercrise, em comparação com 13,0%, que não tiveram crises desencadeadas por odores².

No entanto deve-se considerar que os pacientes com migrânea no período intercrise apresentam limiar alterado para estímulo olfativo^{13,14,23}, por isso pode ocorrer osmofobia em ausência de dor, numa prevalência de 35,0%¹³.

Diversos estudos vêm mostrando que osmofobia parece ser um bom critério de diferenciação entre migrânea e CTT. Sugerem que se osmofobia ocorrer de forma consistente na migrânea, então ela poderá fazer parte de seus critérios diagnósticos^{3,24}.

Conclusões

Este estudo permitiu concluir que a osmofobia parece ser um marcador específico para diferenciar adequadamente migrânea de CTT, e permite sugerir sua inclusão nos critérios para diagnosticar migrânea.

Referências

1. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Aiba S, Hirata K. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011 Jul;31(9):1023-8.
2. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, Hillert L, Lodin K, Walkdenlind E. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2010 Jun;14(3):244-51.
3. 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* 2007 Sep;27(9):1061-8.
4. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, Mampreso E, Perin C, Maggioni F. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005 Sep;6(4):213-5.
5. 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* 2005 Sep;6(4):271-3.
6. Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache* 2004 Nov-Dec;44(10):1019-23.
7. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia* 2004 Nov;24(11):940-6.
8. Porta-Etessan J, Casanova I, García-Cobos R, Lapeña T, Fernández MJ, García-Ramos R, *et al.* Análisis de la osmofobia en las cefaleas primarias. *Neurología* 2009;24(5):315-7.

9. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, Tripoli E, Zanchin G, Bulfoni C, *et al.* Osmophobia in juvenile primary headaches. *Cephalalgia* 2008 Aug;28(8):825-31.
10. Morillo LE, 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* 2005 Feb;45(2):118-26.
11. 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* 2010 Dec;30(12):1486-94.
12. Demarquay G, Royet JP, Mick G, Ryvlin P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: H2150-PET. *Cephalalgia* 2008 Oct;28(10):1069-80.
13. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, Chazot G, Valade D, Ryvlin P. Rating olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia* 2006 Sep;26(9):1123-30.
14. Snyder RD, Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1997;17(7):729-32.
15. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, *et al.* A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 2009 Jun;29(6):642-9.
16. Sanvito WL, Monzillo PH. *O Livro das cefaleias*. São Paulo: Atheneu, 2001.
17. Allais G, Acuto G, Benedetto C, D'Andrea G, Grazzi L, Manzoni GC, *et al.* Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan. *Neurol Sci* 2010 Jun;31(Suppl 1):115-9.
18. Ad Hoc Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):1-160.
19. Bartley J. Could glial activation be a factor in migraine? *Med Hypotheses* 2009 Mar;(3):255-7.
20. Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 2011 Aug;77(5):476-82.
21. Chou CH, Chao AC, Lu SR, Hu HH, Wang SJ. Cephalic venous congestion aggravates only migraine-type headaches. *Cephalalgia* 2004 Nov;24(11):973-9.
22. Merikangas KR, Dartigues JF, Whitaker A, Angst J. Diagnostic criteria for migraine. A validity study. *Neurology* 1994 Jun;44(Suppl 4):11-6.
23. Proietti Cecchini A, Sandrini G, Pucci E, Callieco R, Nappi G. Migraine and olfaction. New perspectives in research. *Confinia Cephalalgia* 2000;9:3-8.
24. Vingen JV, Sand T, Stovner LJ. Sensitivity to various stimuli in primary headaches: a questionnaire study. *Headache* 1999 Sep;39(8):552-8.

7 CONCLUSÕES

As substâncias odorantes, isoladas ou em associação, desencadearam crises de migrânea, em ordem de frequência: perfumes, tintas, gasolina e água sanitária. A cefaleia ocorreu em poucos minutos após a exposição do paciente ao odor.

Osmofobia durante a crise de cefaleia e no período intercrise predominou em pacientes com migrânea. Além disso, o estudo mostrou que osmofobia parece ser um marcador específico para diferenciar adequadamente migrânea de CTT e permitiu sugerir sua inclusão nos critérios para diagnosticar migrânea.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- ARDILA, A.; SANCHEZ, E. Neuropsychologic symptoms in the migraine syndrome. **Cephalalgia**, v. 8, n. 2, p. 67-70, jun. 1988.
- BARTLEY, J. Could glial activation be a factor in migraine? **Med Hypotheses**, v. 3, p. 255-7, mar. 2009.
- 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.; 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.
- 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.
- BELLI FILHO, P.; LISBOA, H.M.; CARMO JÚNIOR, G.M. Avaliação de emissões odorantes. **Eng Sanit Ambient**, v. 3, n. 3-3, 101-6, 1998.
- 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.
- BENGTSSON, S.; BERGLUND, H.; GULYAS, B.; COHEN, E.; SAVIC, I. Brain activation during odor perception in males and females. **Neuroreport**, v. 12, n. 9, p. 2027-33, jul. 2001.
- BENIGNUS, V.A.; PRAH, J.D. Olfaction: anatomy, physiology and behavior. **Environ Health Perspect**, v. 44, p. 15-21, 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. Sense of smell: recognition and transduction of olfactory signals. **Biochem Soc Trans**, v. 31, n. 1, p. 113-6, feb. 2003.
- BREER, H. The sense of smell. Reception of flavors. **Ann N.Y. Acad Sci**, v. 1126, p. 1-6, apr. 2008.
- BRIDGES, B. Fragrance - emerging health and environmental concerns. **Flavour Fragr**, v. 17, p. 361-71, 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.
- CHOU, C.H.; CHAO, A.C.; LU, S.R.; HU, H.H.; WANG, S.J. Cephalic venous congestion aggravates only migraine-type headaches. **Cephalalgia**, v. 24, n. 11, p. 973-9, nov. 2004.
- 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.; BALLOTTIN, 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: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, vol. 1, cap. 50, 2003, p. 627-39.
- 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.
- 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.; MICK, G.; RYVLIN, P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: H2150-PET. **Cephalalgia**, v. 28, n. 10, p. 1069-80, oct. 2008.
- 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.; LAKHOVA, 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.
- FIRENSTEIN, S. How the olfactory system makes sense of scents. **Nature**, v. 13, n. 413, p. 211-8, sep. 2001.
- FRIEDMAN, D.I.; DE VER DYE, T. Migraine and the environment. **Headache**, v. 49, n. 6, p. 941-51, 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.
- HAWKES, C. Olfaction in neurodegenerative disorder. **Adv Otorhinolaryngol**, v. 63, p. 133-51, 2006.
- 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.
- HUNGRIA, H. Anatomia, fisiologia e propedêutica das fossas nasais. In: **Otorrinolaringologia**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 1, 1995, 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. 3-A, p. 609-13, sep. 2002.
- INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. **Cephalalgia**, v. 24, Supl. 1, p. 1-160, 2004.

- 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.
- JOHANSSON, A.; BRÄMERSON, A.; MILLQVIST, E.; NORDIN, S.; BEND, M. Prevalence and risk factors for self-reported odour intolerance: the Skövde population-based study. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 78, n. 7, p. 559-64, aug. 2005.
- 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 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.
- 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 triggers or precipitants of the acute migraine attack. **Cephalalgia**, v. 27, n. 5, p. 394-402, mar. 2007.
- 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.
- 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.

- MERIKANGAS, K.R.; DARTIGUES, J.F.; WHITAKER, A.; ANGST, J. Diagnostic criteria for migraine. A validity study. **Neurology**, v. 44, Suppl 4, p. 11-6, jun. 1994.
- MOREIRA, J.S.; PAES, V. O sentido da olfação. In: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, vol. 3, cap. 20, 2003, 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.
- 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.; 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, 2004.
- NORDIN, S.; BROMAN, D.A.; WULFF, M. Environmental odor intolerance in pregnant women. **Physiol Behav**, v. 84, n. 2, p. 175-9, fev. 2005.
- 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.
- 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, 2009.
- PROIETTI CECCHINI, A.; SANDRINI, G.; PUCCI, E.; CALLIECO, R.; NAPPI, G. Migraine and olfaction. New perspectives in research. **Confinia Cephalalgia**, v. 9, p. 3-8, 2000.
- 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, 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., MARTINS, O.J.; D'ÁGUA FILHO, A.S. A role for anticonvulsivants in migraine. **Funct Neurol**, v. 1, n. 4, p. 495-8, 1986.

- RAFFAELLI JR, E.; SILVA-NÉTO, R.P.; ROESLER, C.P. **Dor de cabeça – um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos**. Rio de Janeiro: Prestígio Editorial, 2005, 118 p.
- 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.
- 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, p. 94-109, 1999.
- 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.
- 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 headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. **Headache**, v. 35, n. 7, p. 397-403, jul.-aug. 1995.
- 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.
- 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.

- 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, 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. Increase in 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, fev. 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.
- 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, fev. 2001.
- 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.; MAINARDI, F.; MAMPRESO, E.; PERIN, C.; MAGGIONI, F. Osmophobia in primary headaches. **J Headache Pain**, v. 6, n. 4, p. 213-5, sep. 2005.

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, set. 2007.

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, p. 713-24, 2006.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	
Identificação do Projeto de Pesquisa	
Título do projeto: CEFALIA DESENCADEADA POR ODORES EM PACIENTES COM MIGRÂNEA	
Área do conhecimento: Neurologia – Cefaleia	
Curso: Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – Universidade Federal de Pernambuco	
Local do estudo: Clínica Neurocefaleia – Rua São Pedro, 2071/Sala 304 – Centro – Teresina - Piauí	
Fone: (86) 3221-9000	E-mail: neurocefaleia@neurocefaleia.com.br
Número de sujeitos no local de estudo: 750 pacientes com cefaleia	
Número de sujeitos na pesquisa: 400 pacientes	
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 Leônicio Ferraz, 1349 – Morada do Sol – Teresina, Piauí CEP: 64056-540	
Fone: (86) 3221-6797	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 causará qualquer prejuízo a você, ao seu tratamento e ao atendimento de que você possa precisar aqui na Clínica Neurocefaleia.

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 associação entre odor e crise de cefaleia (dor de cabeça) em pacientes com migrânea (enxaqueca);
- O procedimento para coleta de dados será você responder a um questionário, durante seu atendimento na Clínica Neurocefaleia, sobre suas queixas que acompanham ou antecedem sua dor de cabeça, incluindo odores;
- 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 dor de cabeça;
- Os possíveis desconfortos poderão ser você ter que informar queixa que não havia percebido antes ou que não foi perguntada a você em outras consultas médicas;
- A sua participação, neste projeto, tem como objetivo auxiliar no diagnóstico de outros pacientes com doenças iguais ou semelhantes à sua e o início do tratamento com maior brevidade;
- A sua participação é isenta de despesas e seu direito de buscar assistência médica na Clínica Neurocefaleia, sempre que necessário, não será alterado;
- O(A) Senhor(a) 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. Não virá a interferir no atendimento, na assistência e no tratamento médico de que o(a) Senhor(a) possa vir a precisar na Clínica Neurocefaleia.

Declaro que obtive todas as informações necessárias e esclarecimentos, quanto às dúvidas por mim apresentadas. Declaro também 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, através do fone (86) 3221-9000, 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 estejam 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:			
Nº	Apto:	Bairro:	
Cidade:		CEP:	Fone:
Impressão digital		Assinatura	

APÊNDICE B – Questionário de Atendimento Ambulatorial

Nome: _____

Idade: _____ anos Sexo: fem masc

Diagnóstico: migrânea cefaleia do tipo tensional

Se você estiver **COM** dor de cabeça, o cheiro lhe incomoda (Osmofobia durante a crise)?

sim não não sabe informar

Se você estiver **SEM** dor de cabeça, o cheiro lhe incomoda (Osmofobia intercrise)?

sim não não sabe informar

Além da intolerância ao cheiro, você tem estes sintomas associados à dor?

náuseas e/ou vômitos fotofobia/fonofobia

Se você estiver **SEM** dor de cabeça, algum cheiro faz a dor aparecer?

sim não não sabe informar

Continuar o questionário se respondeu “sim” para a pergunta anterior

Após o contato com o cheiro, em quanto tempo a dor aparece?

horas minutos segundos não sabe informar

Qual o cheiro lhe causa dor?

Perfume (qual?)

cítrico herbal almíscar

madeira floral não sabe qual

Produtos de limpeza (qual?)

água sanitária amaciante de roupa álcool

desinfetante bom ar silicone (carro)

sabão lustra móvel outros

detergente cera de chão não sabe qual

Derivados do petróleo (qual?)

gasolina querosene outros

óleo diesel gás de cozinha não sabe qual

Inseticida (qual?)

naftalina baygon qualquer um

Produtos de culinária (qual?)

fritura peixe outros condimentos

óleo de cozinha café outros alimentos

carne alho não sabe qual

Produtos de beleza (qual?)

esmalte de unha tinta para cabelo outros

acetona maquiagem não sabe qual

Odores fétidos (qual?)

suor fezes de animais outros

esgoto carcaça de animal não sabe qual

Outros cheiros (qual?)

cigarro cânfora tinta (verniz)

fumaça hortelã outros

ANEXO A – Critérios diagnósticos de migrânea e cefaleia do tipo tensional

Subcomitê de Classificação das Cefaleias
da Sociedade Internacional de Cefaleia

Classificação Internacional das **CEFALEIAS**

2ª Edição

The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition – ICHD II



Tradução da Sociedade Brasileira de Cefaleia
com autorização da Sociedade Internacional de Cefaleia

1.1 Migrânea sem aura

Termos previamente utilizados

Migrânea comum, hemicrania simples.

Descrição

Cefaléia recorrente manifestando-se em crises que duram de 4 a 72 horas.

As características típicas da cefaléia são: localização unilateral; caráter pulsátil; intensidade moderada ou forte; exacerbação por atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia.

Critérios diagnósticos

- A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios de B a D
- B. Cefaléia durando de 4 a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)
- C. A cefaléia preenche ao menos duas das seguintes características:
 - 1. localização unilateral
 - 2. caráter pulsátil
 - 3. intensidade moderada ou forte
 - 4. exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escada)
- D. Durante a cefaléia, pelo menos um dos seguintes:
 - 1. náusea e/ou vômitos
 - 2. fotofobia e fonofobia
- E. Não atribuída a outro transtorno

2.2 Cefaleia do tipo tensional episódica frequente

Descrição

Episódios frequentes de cefaleia durando de minutos a dias. A dor é tipicamente bilateral, com caráter em pressão ou aperto, de fraca a moderada intensidade, e não piora com atividade física rotineira. Não há náusea, mas fotofobia ou fonofobia pode estar presente.

Critérios diagnósticos

- A. Pelo menos 10 crises que ocorrem em ≥ 1 dia, porém < 15 dias por mês durante pelo menos 3 meses (≥ 12 dias e < 180 dias por ano) preenchendo os critérios de B a D
- B. Cefaléia durando de 30 minutos a 7 dias
- C. A cefaléia tem pelo menos duas das seguintes características:
 - 1. localização bilateral
 - 2. caráter em pressão/aperto (não é pulsátil)
 - 3. intensidade fraca ou moderada
 - 4. não é agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas
- D. Durante a cefaléia, pelo menos um dos seguintes:
 - 1. ausência de náusea ou vômitos (anorexia pode ocorrer)
 - 2. fotofobia ou fonofobia (apenas uma delas pode estar presente)
- E. Não atribuída a outro transtorno

ANEXO B – Aprovação em Comitê de Ética



GOVERNO DO ESTADO DO PIAUÍ
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – UESPI
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Rua Olavo Bilac, 2335 Centro - Fone: (86)3221-6658
CEP 64001-280 Teresina-PI

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: CEP-UESPI 049/11
Título: "CEFALEIA DESENCADEADA POR ODORES EM PACIENTES COM MIGRÂNEA".
Pesquisador responsável: RAIMUNDO PEREIRA DA SILVA NETO
Documentos analisados: **Folha de Rosto, Carta de Encaminhamento, Projeto de Pesquisa e Bibliografia Pertinente, Termo de consentimento livre e esclarecido.**
Data de entrada: 17 de junho de 2011
Proposição do(a) Relator(a):
(x) **Aprovação**
() Aprovação com pendências
() Não aprovação
Data da primeira análise pelo CEP-UESPI: 12.08.2011

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí, em Reunião 08/2011 realizada em 02.08.2011, decidiu **APROVAR**, de acordo com o parecer do(a) relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Teresina, 12 de agosto de 2011

Prof. Mauro Roberto Biá da Silva

Coordenador do CEP-UESPI