

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

ALBÉRICO ALBANÊS OLIVEIRA BERNARDO

**OSMOFOBIA E CEFALÉIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: prevalência,
fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea**

Recife

2019

ALBÉRICO ALBANÊS OLIVEIRA BERNARDO

**OSMOFOBIA E CEFALIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: prevalência,
fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Área de concentração: Cefaleia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Coorientadora: Profa. Dra. Fabíola Lys de Medeiros

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

B523o Bernardo, Albérico Albanês Oliveira
Osmofobia e cefaleias em crianças e adolescentes: prevalência, fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea/Albérico Albanês Oliveira Bernardo. – 2019.
138 f.; il.

Orientador: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Cefaleia. 2. Migrânea. 3. Osmofobia. 4. Odores. 5. Crianças. I. Rocha Filho, Pedro Augusto Sampaio (orientador). II. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2019 - 297)

ALBÉRICO ALBANÊS OLIVEIRA BERNARDO

OSMOFOBIA E CEFALÉIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: prevalência, fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea

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

Aprovado em: 06/08/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Eudes Magalhães. Universidade de Pernambuco - UPE

Prof^a Dr^a Katia Galeão Brandt. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Eu nunca persegui a glória
nem deixar na memória
dos homens minha canção
eu amo os mundos sutis
leves e gentis,
como bolhas de sabão

Caminhante, são tuas pegadas
o teu caminho e nada mais;
Caminhante, não há caminho;
faz-se o caminho ao caminhar.

(MACHADO, 1912. p. 124)

Ela então mandou buscar um desses biscoitos curtos e rechonchudos chamados madeleines(...). Invadira-me um prazer delicioso, isolado, sem a noção de sua causa. Rapidamente se me tornaram indiferentes às vicissitudes da minha vida, inofensivos os seus desastres, ilusória a sua brevidade, da mesma forma como opera o amor, enchendo-me de uma essência preciosa; ou, antes, essa essência não estava em mim, ela era eu. Já não me sentia medíocre, contingente, mortal. De onde poderia ter vindo essa alegria poderosa?(...)

E de súbito a lembrança me apareceu. Aquele era o aroma e o gosto do pedacinho de madeleine que minha tia Léonie me dava aos domingos pela manhã em Combray, quando ia lhe dar bom-dia no seu quarto, depois de mergulhá-lo em sua infusão de chá de tília. Quando nada subsistisse de um passado antigo, depois da morte dos seres, depois da destruição das coisas, sozinhos, mais frágeis porém mais vivazes, mais imateriais, mais persistentes, mais fiéis, o aroma e o sabor permanecem ainda por muito tempo, como almas, chamando-se, ouvindo, esperando, sobre as ruínas de tudo o mais, levando sem se submeterem, sobre suas gotículas quase impalpáveis, o imenso edifício das recordações. (PROUST, 1913. p. 55-57)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Marcel Proust. Antes de direcionar os meus agradecimentos àqueles mais próximos a mim, remeto às madeleines, ao chá de tília e à memória involuntária: Proust publicou No Caminho de Swann há mais de cem anos, em 1913, e é de onde a passagem imediatamente acima descrita, na epígrafe, foi retirada. Este chamado “Efeito Madeleine” foi o motivador para a escrita de sete livros (Em busca do tempo perdido), de modo que o último livro foi publicado apenas em 1927. O escritor francês descreveu, antes mesmo que fossem descobertas as conexões entre o sentido do olfato e a memória, a ligação afetiva entre um determinado odor e as mais longínquas recordações que este poderia suscitar. Ao escrever esta dissertação sobre odores (sobre dor...) e memória, lembro agora de todos que me ajudaram nesta jornada e a tornaram mais intensa ao passo que mais leve.

Agradeço aos meus orientadores, que me acompanham desde a residência médica em Neurologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Meu orientador a quem passei a admirar como um grande pesquisador, além de grande médico e de quem ouvi inúmeras vezes palavras de incentivo, curtas, porém diretas e efetivas. Minha grande amiga e coorientadora, a quem devo a idéia inicial para este desafio do mestrado, a quem devo momentos de alegria e risos mesmo em situações de cansaço. É uma satisfação pra mim conhecê-la desde sempre.

Agradeço aos meus preceptores da residência médica em neurologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Entre conterrâneos e amigos inesperados, tive sempre os braços abertos e acolhedores, tive sempre a atenção ao aprendizado, e o exemplo de dedicação ao paciente. Ri muito, aprendi muito, cresci muito. Qualquer superlativo de gratidão seria modesto demais para descrever o sentimento que tenho por tudo.

Agradeço ainda aos meus professores da POSNEURO. No momento de maior angústia nesta minha jornada, obtive a compreensão que precisava e pude seguir em frente. Se estou aqui hoje, foi graças a este apoio.

Agradeço também à toda minha família. Lembro de quando era mais novo, cidade do interior. Por volta das 17h30 da tarde, o Sol já se pondo, a casa era tomada pelo cheiro do café sendo preparado pela minha mãe na cafeteira italiana, dessas de metal que se leva ao fogão. Era o anúncio de que meus pais haviam chegado do trabalho, o jantar em algum tempo seria servido e estaríamos eu, meus pais, meus irmãos, todos em volta da

mesa. A sensação de que nunca estive sozinho ainda é o que me fornece a mais inesperada força em tantos momentos ao longo da vida.

Agradeço à minha esposa, minha namorada há 10 anos quase exatos. Lembro do seu perfume que usava em nossos primeiros encontros e, com ele, sorrisos, olhares que posso reviver a cada volta pra casa. Tudo parece ter sido há tão pouco tempo mas também parece ter acontecido desde sempre. Construiremos juntos novas memórias, com mais alguém em nossas vidas.

Agradeço à minha Alma Mater. Nossa história começou em 2005 e continuou em nosso atual reencontro. Era o aluno que chegava logo cedo, por vir de longe, sentava nos bancos do CCS, tomava um café sentindo o cheiro da grama molhada e vendo as pessoas chegarem, todas com muitos sonhos que se somavam ao meu para, em consonância, trazer o sentido do lugar. Foram mais de oito anos de grandes vivências e grandes provações. Doravante, este é um lugar sagrado para mim.

Sempre algo simples poderá nos fazer viver tudo novamente, com um sorriso solto como que revive tudo mais uma vez in loco, num prazer súbito. É esta recordação acompanhada de imensa gratidão que trará de volta uma parte do caminho que fizemos e que nos transportará de volta pra cada instante que achávamos pertencer a um tempo já perdido. Em cada nova revisita, teremos sempre o nosso “Tempo Recuperado”¹, e seguiremos em frente mais seguros em nossos novos caminhos, em passos que serão o registro fiel da trajetória de nossas vidas. Faz-se o caminho ao caminhar.

¹ “O Tempo Recuperado” encerra o conjunto dos sete livros escritos por Marcel Proust em “Em busca do tempo perdido” . Completará 100 anos percorridos em 2027.

RESUMO

Cefaleia é o distúrbio neurológico mais frequente, e o tipo de dor mais comum na faixa pediátrica. O diagnóstico correto das cefaleias nas crianças mais novas pode ser um desafio já que este é eminentemente clínico e depende da correta informação sobre os sintomas. Este estudo tem como objetivos a avaliação da osmofobia durante a crise de cefaleia e no período intercrítico; de relacionar os odores como desencadeantes de cefaleia em crianças e adolescentes; e verificar a utilidade da osmofobia para o diagnóstico de migrânea, bem como as características da migrânea mais associadas, e se há relação com gravidade da migrânea. Trata-se de um estudo transversal, em unidade de pediatria geral, em que pacientes foram consecutivamente entrevistados a respeito de crises de cefaleias ocorridas nos últimos 12 meses. Foram usados questionário semiestruturado, escala de visual para intensidade de dor, escala de impacto da cefaleia (PedMIDAS) e escalas de ansiedade (IDATE) e depressão infantil (CDI). Trezentos indivíduos apresentaram queixas de cefaleia, sendo 253 (84,3%) com migrânea e 47 (15,7%) pacientes com cefaleia tipo tensional. Cento e trinta e sete pacientes tinham osmofobia durante os ataques de cefaleia (45,7%), 2 (1,5%) destes tinham cefaleia tipo tensional provável e 135 (98,5%) eram migranosos. A osmofobia esteve significativamente associada à cefaleia de maior intensidade, à maior duração das crises da cefaleia e a presença de vômitos durante o ataque de cefaleia. A sensibilidade e especificidade da osmofobia para diagnóstico de migrânea foram de 53,4% e 95,8%. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram de 98,5% e 27,6% e acurácia de 60%. Quarenta e dois (14%) pacientes tiveram osmofobia entre os ataques de cefaleia, e todos eram migranosos. A sensibilidade e especificidade para diagnóstico de migrânea foram de 16,6% e 100%; a especificidade foi de 100%, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram de 100% e 18,2%. Sessenta e dois (20,7%) pacientes apontaram odores como sendo um desencadeador de seus ataques de cefaleia, todos eram migranosos. A sensibilidade e especificidade de odores como desencadeadores de crises de cefaleia para diagnóstico de migrânea foi de 24,5% e 100%; o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram de 100% e 20%. Odores como desencadeantes de cefaleia estiveram associados à maior intensidade, à maior duração das crises da cefaleia, à vômitos e fonofobia. Perfumes, produtos de culinária e produtos de limpeza foram os odores mais acusados de desencadear cefaleia neste estudo. Pacientes com maior frequência de crises, com fonofobia e osmofobia associados

tiveram significativamente maior impacto da cefaleia, enquanto maior frequência e duração dos ataques de cefaleia e a osmofobia durante a dor estiveram associados à procura por serviço de emergência. Desse modo, concluímos que houve forte associação de migrânea com crises de cefaleia desencadeadas por odores e com osmofobia intercrises. A osmofobia esteve associada a maior impacto na vida do paciente e procura por emergência devido a crises de maior gravidade. Assim, a osmofobia mostra ser útil para o diagnóstico e prognóstico de migrânea.

Palavras-chave: Cefaleia. Transtornos de Enxaqueca. Odorantes. Osmofobia. Crianças

ABSTRACT

Headache is the most common neurological disorder, and the most common type of pain in the pediatric range. The correct diagnosis of headache in younger children can be challenging since it is eminently clinical and depends on correct information about the symptoms. This study aims to assess osmophobia during the headache crisis and in the intercritical period; to relate odors as triggers of headache in children and adolescents; and verify the usefulness of osmophobia for the diagnosis of migraine, as well as the characteristics of the most associated migraine, and whether there is any relation to migraine severity. This is a cross-sectional study in a general pediatrics unit, in which patients were consecutively interviewed regarding headache crises that occurred in the last 12 months. A semi-structured questionnaire, visual acuity scale for pain intensity, headache impact scale (PedMIDAS) and anxiety scales (IDATE) and infant depression (ICD) were used. Three hundred individuals presented complaints of headache, 253 (84.3%) with migraine and 47 (15.7%) patients with tension-type headache. One hundred and thirty-seven patients had osmophobia during headache attacks (45.7%), two (1.5%) of them had probable tension-type headache and 135 (98.5%) were migraine. Osmophobia was significantly associated with major headache, the longer duration of headache attacks and the presence of vomiting during the headache attack. The sensitivity and specificity of osmophobia for the diagnosis of migraine were 53.4% and 95.8%. Positive predictive value and negative predictive value were 98.5% and 27.6% and accuracy of 60%. Forty-two (14%) patients had osmophobia between headache attacks, and all were migraine. The sensitivity and specificity for diagnosis of migraine were 16.6% and 100%; the specificity was 100%, the positive predictive value and the negative predictive value were 100% and 18.2%. Sixty-two (20.7%) patients reported odors as being a trigger for their headache attacks, all of them migraine. The sensibility and specificity of odors as triggers of headache crises for the diagnosis of migraine was 24.5% and 100%; the positive predictive value and the negative predictive value were 100% and 20%. Odors as triggers of headache were associated with increased intensity, longer duration of headache crises, vomiting and phonophobia. Perfumes, cooking products and cleansers were the most prominent odors of triggering headache in this study. Patients with a higher frequency of seizures, with associated phonophobia and osmophobia had a significantly greater impact of headache, while higher frequency and duration of headache attacks and osmo- phobia during pain were associated

with emergency service demand. Thus, we conclude that there was a strong association of migraine with headache attacks triggered by odors and with osmo- phobia. Osmo- phobia was associated with greater impact on the patient's life and sought emergency due to more severe seizures. Thus, osmophobia shows to be useful for the diagnosis and prognosis of migraine.

Key words: Headache. Migraine disorders. Odorants. Osmophobia. Children.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Avaliação da associação entre as características dos pacientes e da migrânea com osmofobia entre os migranosos 63
- Tabela 2 – Avaliação da associação entre as características dos pacientes e da migrânea com odor desencadeando a cefaleia entre os migranosos..... 65
- Tabela 3 – Frequência de odores em relação aos 62 indivíduos que referiram episódios de dor de cabeça deflagrado por odores 66
- Tabela 4 – Avaliação da associação entre as características dos pacientes e da migrânea com o impacto da migrânea 68
- Tabela 5 – Associação entre as características dos pacientes e a procura por serviço de emergência por causa da cefaleia nos três meses anteriores à entrevista entre os migranosos 70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IHS - International Headache Society / Sociedade Internacional de cefaleias

UFPE - Universidade Federal de Pernambuco

HC - Hospital das Clínicas

IDATE - Inventário de Ansiedade Traço-Estado

CDI - Children's Depression Inventory

CIC - Classificação Internacional de Cefaleias

PedMIDAS - Questionário Pediatric Migraine Disability Assessment Score

EVA – Escala visual analógica de dor

IRSS – Inibidores da recaptação de serotonina

IRS e N - Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

ICHD- 3 beta - Terceira edição da Classificação Internacional das Cefaleias

ICHD- 2- Segunda edição da Classificação Internacional das Cefaleias

CCD – Cefaleia crônica diária

AVD – Atividades de vida diária

BDI – índice de depressão de Beck

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

AMP_c – Adenosina-monofosfato cíclico

IP₃ – Inositol trifosfato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	CEFALEIAS NA POPULAÇÃO INFANTIL.....	17
2.2	PROCESSAMENTO OLFATIVO E MIGRÂNEA.....	20
2.3	CEFALEIA E OSMOFOBIA	26
2.4	ODORES E CEFALEIAS	29
2.5	CEFALEIA E OSMOFOBIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	31
2.6	MIGRÂNEA, OSMOFOBIA E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO	32
3	JUSTIFICATIVA	35
4	HIPÓTESE	36
5	OBJETIVOS	37
5.1	GERAL.....	37
5.2	ESPECÍFICOS	37
6	METODOLOGIA	38
6.1	DESENHO DO ESTUDO	38
6.2	PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO	38
6.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	38
6.4	AMOSTRA DO ESTUDO.....	39
6.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	39
6.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	39
6.7	ESTRATÉGIA DE OPERACIONALIZAÇÃO E PESQUISA.....	40
6.8	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	43
6.9	PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	44
6.10	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	45
7	RESULTADOS	47
7.1	ARTIGO - OSMOFOBIA E CEFALEIAS EM AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA GERAL: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS, E IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICA E ODORES COMO GATILHOS DE MIGRÂNEA (MODELO RECOMENDADO PELO PERIÓDICO CEPHALALGIA)	47
8	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS	77

APÊNDICE A – PÔSTER APRESENTADO NO XXXII CONGRESSO BRASILEIRO DE CEFALÉIAS SETEMBRO DE 2018.....	97
APÊNDICE B – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DE REVISÃO NO PERIÓDICO HEADACHE MEDICINE.....	98
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	106
APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	108
APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO.....	110
ANEXO A - ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR DE WONG-BAKER.....	116
ANEXO B – PEDMIDAS – VERSÃO PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO	117
ANEXO C - ESCALA DE ANSIEDADE INFANTIL: INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE) 118	
ANEXO D - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO INFANTIL (CDI -CHILDREN’S DEPRESSION INVENTORY)	120
ANEXO E - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	121
ANEXO F – INSTRUÇÕES E NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA CEPHALALGIA (QUALIS A1 – MEDICINA II)	124
ANEXO G – CERTIFICADO DE PUBLICAÇÃO EM PÔSTER EM CONGRESSO (APRESENTADO EM 30 DE AGOSTO DE 2018)	137
ANEXO H – E-MAIL COM PERMISSÃO PARA USO DE IMAGENS	138

1 INTRODUÇÃO

“Enxaqueca” é uma palavra de origem árabe, do termo *sagiga*, e significa “meia cabeça” ou “fender ao meio”, enquanto “Migrânea” tem sua origem na língua grega, *hêmikraníon*, termo utilizado por Galeno, que significa “metade do crânio”, fornecendo uma conotação da dor ser unilateral (Speciali e Farias Da Silva, 2002). Ambas terminologias são aceitas na designação deste distúrbio neurológico que acomete em média 15,2% dos adultos no Brasil (Queiroz *et al.*, 2009a) e 7,7% das crianças e adolescentes (Abu-Arafeh *et al.*, 2010). Trata-se de um distúrbio de reação neurovascular disfuncional que ocorre em indivíduos geneticamente propensos (Sanvito e Monzillo, 2001).

A migrânea, termo preferencialmente adotado neste texto, é uma doença neurológica crônica, com uma prevalência, no Brasil, de 15,2% (Queiroz *et al.*, 2009b) e tem na dor, em geral de caráter pulsátil e unilateral, seu principal aspecto, embora outras manifestações associadas sejam emblemáticas para caracterização do transtorno como náuseas e/ou vômitos, turvação visual, fotofobia (aversão à luz), fonofobia (aversão ao som) e, embora não fazendo parte dos critérios atuais (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018), a osmofobia. No entanto, no apêndice da International Classification of Headache Disorders – second edition (Headache Classification Subcommittee of the International Headache, 2004) (ICHD-2) foi proposta a inclusão de osmofobia como mais um critério (Headache Classification Subcommittee of the International Headache, 2004; Zanchin *et al.*, 2007).

A avaliação da percepção dolorosa e dos sinais e sintomas associados a dor em seres humanos tem sido fundamental para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e desenvolvimento de métodos para diagnóstico, controle e manejo da dor. A sintomatologia clínica exuberante presente na migrânea, nem sempre se manifesta na totalidade dos pacientes, e nem no mesmo paciente em todas as suas crises. Nesse contexto, a osmofobia tem desempenhado importante papel no direcionamento do diagnóstico de Migrânea, e, por este motivo, têm sido tema de um número exponencialmente crescente de estudos na literatura nas últimas décadas.

Desde os primeiros anos da era cristã, a relação entre os odores e as cefaleias já era conhecida, especialmente a migrânea. Naquela época, Pôncio Pilatos (5 a.C37 d.C) apresentava crises de cefaleia associada à intensa osmofobia (Zayas *et al.*, 2007; Silva-Néto, 2016). Nos séculos seguintes, surgiram outras citações sobre os odores e as cefaleias, como Arateus que afirmou que o sentido do olfato é alterado durante uma crise de cefaleia. Em 1930, pela primeira vez, os americanos Sidney Hershberg Katz e E. J. Talbert publicaram um livro que descrevia que os sistemas olfativos e trigeminais não eram independentes (Katz *et al.*, 1930).

A ocorrência de osmofobia e migrânea é frequente e ainda não explorada amplamente pelos médicos. Apesar da relevância do tema, é surpreendente a escassez de estudos relacionando a migrânea com osmofobia, sobretudo em estudos envolvendo crianças e adolescentes, onde a presença da osmofobia poderia direcionar o diagnóstico nessa população, que por vezes tem dificuldade em relatar as características da cefaleia.

A presente dissertação tem como proposta analisar a influência da osmofobia em crianças e adolescentes com cefaleia. Os dados obtidos resultaram em algumas contribuições científicas, como: (I) apresentação de um pôster no XXXII Congresso Brasileiro de Cefaleia (Porto de Galinhas/ Agosto 2018) (APÊNDICE A), (II) um artigo de revisão “Osmofobia e cefaleias primárias” a qual foi publicado na Revista Headache Medicine, conceito B5 para a área 21 da CAPES (APÊNDICE B), e (III) um manuscrito, que será submetido à revista Cephalalgia, conceito A1 para a área 21 da CAPES. Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade Federal de Pernambuco, para elaboração da dissertação, no presente exemplar, os resultados obtidos são apresentados no formato de artigo original.

Este estudo é importante ao pediatra e ao médico da família, que frequentemente, é procurado antes do neurologista infantil, e ao realizar o diagnóstico de cefaleia, estará atento ao fato que a presença de osmofobia pode direcionar mais acertadamente ao diagnóstico de migrânea; e ao neurologista infantil, o qual conduzirá um tratamento mais apropriado e assim tornar a qualidade de vida dessas crianças e adolescentes satisfatória.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CEFALÉIAS NA POPULAÇÃO INFANTIL

Na Organização Mundial de Saúde, a cefaleia ocupa 19ª posição mundial entre as todas as doenças causadoras de incapacidade. A cefaleia é um dos principais motivos de procura médica em ambulatórios de clínica geral (10,3%) e é a principal queixa em ambulatório de neurologia (28,54%). De acordo com estudos de prevalência realizados, 96% dos indivíduos de uma população geral experimentaram cefaleias, pelo menos, uma vez na vida, sendo 99% das mulheres e 93% dos homens, com pico etário de 25 a 34 anos em mulheres (31%) e de 55 a 64 em homens (9%) nos homens (Oliveira e Speciali, 2002).

A cefaleia é um sintoma importante em quase todas as faixas etárias com impacto significativo na qualidade de vida da criança e adolescente (Rocha-Filho e Santos, 2014; Silva *et al.*, 2015), e é a terceira queixa de dor na infância, sendo as dores de origem musculoesqueléticas e abdominais as mais prevalentes. A habilidade do indivíduo em caracterizar a dor é bastante influenciada pela etapa do desenvolvimento cognitivo deste, sendo maiores as dificuldades de obtenção dos dados clínicos quanto mais jovem for a criança e, ainda, quanto menor for o tempo de evolução da cefaléia (Barea e Fialho, 2003).

A cefaleia na infância é geralmente duradoura e frequente o suficiente para necessitar de cuidados especiais (Albuquerque *et al.*, 2009). Estima-se que a prevalência da cefaleia na população pediátrica geral seja de aproximadamente 40%, sendo 4% a 20% em pré-escolares e 38% a 50% em crianças em idade escolar. Existem diferenças consideráveis entre as cefaleias de crianças e adultos em termos de duração da dor, lateralidade e outros fatores. Em crianças pré-escolares, a duração da crise foi menor, com menor associação de sintomas, e mostrou maior prevalência de gênero masculino (Sillanpaa, 1976; Battistella *et al.*, 2006; Hong, 2010). Mesmo entre as faixas etárias das crianças existem distinções, e a dor de cabeça em pré-escolares são consideradas relativamente menos comuns. Estudos prévios relataram que a prevalência de cefaleia em crianças de 3 a 4 anos de idade foi de 3% a 6%, e em torno dos 7 anos de idade, aumentou de 5,9% para 6,3%(Sillanpaa, 1976; Battistella *et al.*, 2006). Estudos adicionais e critérios diagnósticos específicos para pré-escolares são propostos como necessários devido as

dificuldades de crianças menores de 6 anos possuem em descrevem a dor precisamente durante o exame clínico(Battistella *et al.*, 2006).

Mais de 90% das crianças em idade escolar e adolescentes já apresentaram cefaleias(Anttila, 2006). A grande maioria dessas dores de cabeça deve-se a migrânea ou cefaleia tipo tensional, ou ainda, a um processo agudo e relativamente benigno, como uma infecção, sendo assim, motivos para levá-las no consultório ou em serviços de emergência. Mesmo quando as cefaleias são benignas, elas podem causar disfunções significativas para a criança e a família, e o diagnóstico preciso minimiza a incapacidade do indivíduo e otimiza a sua funcionalidade. Sua correta caracterização na população pediátrica muitas vezes é difícil, sobretudo pelos aspectos maturacionais neurobiológicos e psicológicos envolvidos, que afetam profundamente sua expressão e comunicação nesta faixa etária. A singularidade das manifestações apresentadas pelas diferentes formas de cefaleias na infância vem sendo cada vez mais estudada, reconhecida e valorizada (Hershey *et al.*, 2007; Winner, 2008).

A ferramenta atual para o diagnóstico de cefaleias é a Classificação Internacional de Transtornos de Cefaleia (3a edição), a qual classifica as cefaleias em primárias e secundárias. As cefaleias primárias são decorrentes de alterações intrínsecas do funcionamento do cérebro, levando à dor através de mecanismos não totalmente conhecidos. Quanto as cefaleias secundarias, estas são causadas por outras doenças como tumores, traumatismo, doenças vasculares, infecções, distúrbios metabólicos, e doenças psiquiátricas (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Os critérios dessa classificação são projetados a partir de estudos científicos de dores de cabeça, equilibrando a especificidade e sensibilidade para diagnosticar universalmente os distúrbios da cefaleia. Em 2018, a Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaleias ICHD - III (International Classification of Headache Disorders - III) pela IHS (International Headache Society) implementou poucas mudanças neste sentido, em relação à ICHD-II (2004). Ainda não há previsão sobre os novos critérios e sua aplicação às crianças. A versão mais antiga dos critérios da ICHD-II foi estudada para o diagnóstico de migrânea na população pediátrica (Hershey *et al.*, 2005; Lima *et al.*, 2005) e as notas de rodapé que foram especificamente destinadas ao diagnóstico de migrânea em crianças foram incluídas, e isso promoveu o aumento do percentual de diagnóstico para 73,9%. O

principal fator responsável por esse aumento foi a nota referente à duração da dor necessária para o diagnóstico (Lima *et al.*, 2005). Apesar disso, os critérios diagnósticos da IHS foram bastante importantes, tanto pelo reconhecimento da comunidade científica de que as cefaleias possuem diferentes características na infância, principalmente quando nos referimos a migrânea, e assim, esclarecendo alguns mitos bastante difundidos na classe médica e na população em geral.

Mais comumente na infância, as cefaleias primárias encontradas são a migrânea e a cefaleia tipo tensão (Genizi *et al.*, 2013). Contudo, existe escassez de conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes que causam dores de cabeça, e quanto à sua evolução para transtornos de cefaleia em adultos. A maior parte de nosso conhecimento atual é derivada de extrapolações de estudos que foram conduzidos com pacientes adultos. Crianças e adolescentes são muito diferentes dos adultos em relação ao seu rápido crescimento, desenvolvimento significativo e mudanças psicológicas que ocorrem durante esse período da vida (Genizi *et al.*, 2013).

As dores de cabeça agudas e crônicas possuem estimativas de prevalência que variam amplamente, dependendo da definição do estudo sobre cefaleia, da população envolvida e dos períodos de tempo estudados, de modo que, 17% a 90% das crianças relatam dores de cabeça, com uma prevalência geral de 58% relatando alguma forma de cefaleia no último ano (Lateef *et al.*, 2009; Abu-Arafeh *et al.*, 2010). Um estudo clássico conduzido por Bille, na Suécia, foram entrevistados 8993 escolares de idades entre 7 e 15 anos de idade. Nesse estudo foi registrado pelo menos um episódio de cefaleia em 40% das crianças aos 7 anos e 75% em adolescentes de 15 anos de idade (Bille, 1962). No Brasil, Barea e colaboradores estudaram 538 estudantes com idades de 10 a 18 anos em Porto Alegre, e encontraram taxas de prevalência de cefaleia de 82,9% no último ano, 31,4 % na última semana e 8,9% nas últimas 24h. De acordo com a IHS-1, esse estudo realizou o diagnóstico de cefaleia tipo tensional em 72,8% e migrânea em 9,9% dos estudantes com cefaleia (Barea *et al.*, 1996).

As cefaleias recorrentes primárias são comuns em todas as faixas etárias, mas o efeito da idade e sobretudo do gênero pode ser impactante sobre sua prevalência (Firenze *et al.*, 1988). Quanto a distribuição segundo o gênero, as cefaleias são discretamente mais comuns em meninos do que em meninas, com idade inferior a sete anos, mas na puberdade, essa relação começa a inverter. Embora a prevalência de cefaleia aumente

com a idade em ambos os sexos, a prevalência da cefaleia aumenta acentuadamente nas meninas, sendo equiparada aos adultos, já no final da adolescência, quando a prevalência de cefaleia se torna significativamente maior em mulheres do que em homens. Um estudo avaliando a relação de cefaleia na adolescência, demonstrou que 27% das meninas e 20% dos meninos descreveram cefaleias intensas ou frequentes, e 8% das meninas e 5% dos meninos relataram um episódio de migrânea, no último ano (Bigal *et al.*, 2007; Lateef *et al.*, 2009). Comparativamente com estudos realizados em adultos, mais de 80% das mulheres e 60% dos homens apresentaram dor de cabeça, e 15% das mulheres e 6% dos homens relataram ter tido uma crise de migrânea no ano anterior (Bille, 1962; Rasmussen *et al.*, 1991; Bigal *et al.*, 2007; Lateef *et al.*, 2009; Abu-Arafeh *et al.*, 2010).

O impacto da idade também é observado em outras dores de cabeça primárias, como dores de cabeça do tipo tensional (Bigal *et al.*, 2007) e dores de cabeça diárias crônicas (Zwart *et al.*, 2004). O fator idade também desempenha um papel no fenótipo e na apresentação clínica das cefaléias primárias. Na migrânea, foi demonstrado que o diagnóstico entre provável migrânea e migrânea diminui com o aumento da idade, permitindo um diagnóstico mais específico de migrânea na adolescência e na idade adulta, do que na infância (Bigal *et al.*, 2004). Da mesma forma, entre adolescentes e adultos, a apresentação da cefaleia crônica diária (CCD) torna-se mais frequente na idade adulta, além do que, os adolescentes com CCD, são menos propensos a usar medicações agudas do que os adultos. Quanto a cefaleia tipo tensional crônica e as novas dores de cabeça diárias persistentes são relativamente mais comuns em adolescentes, enquanto a migrânea crônica é mais prevalente em adultos (Zwart *et al.*, 2004). Então, observar as diferenças na prevalência e nos fenótipos clínicos das cefaleias primárias ao longo da vida, pode esclarecer os diferentes mecanismos que podem afetar a evolução das síndromes de cefaleia.

2.2 PROCESSAMENTO OLFATIVO E MIGRÂNEA

O olfato, assim como a gustação, é um sentido químico, ou seja, depende do contato de moléculas em dispersão no ar com receptores contidos em neurônios olfatórios ou mesmo em contato ainda mais direto, como com papilas gustativas da língua de alguma substância encontrada no ambiente, como no caso da gustação. Tais sentidos têm papel

importante acerca da disponibilidade de alimentos e de seu potencial de perigo ou prazer. O nariz foi na antiguidade chamado de *rostrum* (do latim, de onde é oriundo o termo rostral, usado na anatomia, e a palavra rosto, como sinônimo de face), em alusão a esporões de bronze em navios fenícios postos na proa que serviam como defesa e reconhecimento à frente da embarcação (De Aquino *et al.*, 2013). Da mesma maneira, olfação representou a possibilidade de reconhecimento à distância de algo através de seu odor antes de uma exposição mais próxima. Uma longa inspiração voluntária ou não, pode ser dada, como após determinado odor chamar a atenção, a fim de absorver mais moléculas e tentar discriminá-las, como um reflexo em que o indivíduo é advertido para perigo (fumaça, por exemplo), inviabilidade alimentar (odores que denotam fezes ou putrefação) ou para alimento em proximidade (Carter *et al.*, 2009). Alterações fisiológicas e comportamentais são iniciadas e necessárias para outros processos fisiológicos como digestão, memória de que aquela substância possa suscitar prazer ou energia e assim, estimular motivação em sua busca novamente. Também o olfato exerce influência em outros aspectos comportamentais, não apenas comportamento alimentar, mas de função social, em que os ferormônios são detectados e relacionados com respostas inatas do comportamento e respostas fisiológicas (Bear *et al.*, 2007; Kandel *et al.*, 2013).

Embora, a olfação humana seja restrita em comparação com outros animais, calcula-se que o sistema olfatório humano seja capaz de detectar mais de 10^{12} odores distintos, percebendo, no entanto, odores mesmo em baixas concentrações (Bushdid *et al.*, 2014). Este número se deve ao fato de que uma vasta quantidade de substâncias odorantes ligam-se de maneira específica e peculiar aos receptores, com exclusividade ou em combinação, com afinidades únicas (Malnic *et al.*, 1999). Perfumistas, por sua vez, conseguem apontar diferenças entre cinco mil substâncias odoríferas (Lapid *et al.*, 2009; Kandel *et al.*, 2013). No genoma humano, desde 1991, tem sido identificados cerca de 400 receptores funcionalmente distintos e cerca de 1000 em roedores (Buck e Axel, 1991; Zhang e Firestein, 2002; Nei *et al.*, 2008; Adipietro *et al.*, 2012). Para efeito de comparação, estima-se que o ser humano possua 12 milhões de neurônios com receptores para substâncias odoríferas, em 10 centímetros quadrados de epitélio olfatório, enquanto, por exemplo, um cão teria de um a quatro bilhões daqueles neurônios num epitélio olfatório, que varia de 170 a 381 centímetros quadrados (Carter *et al.*, 2009).

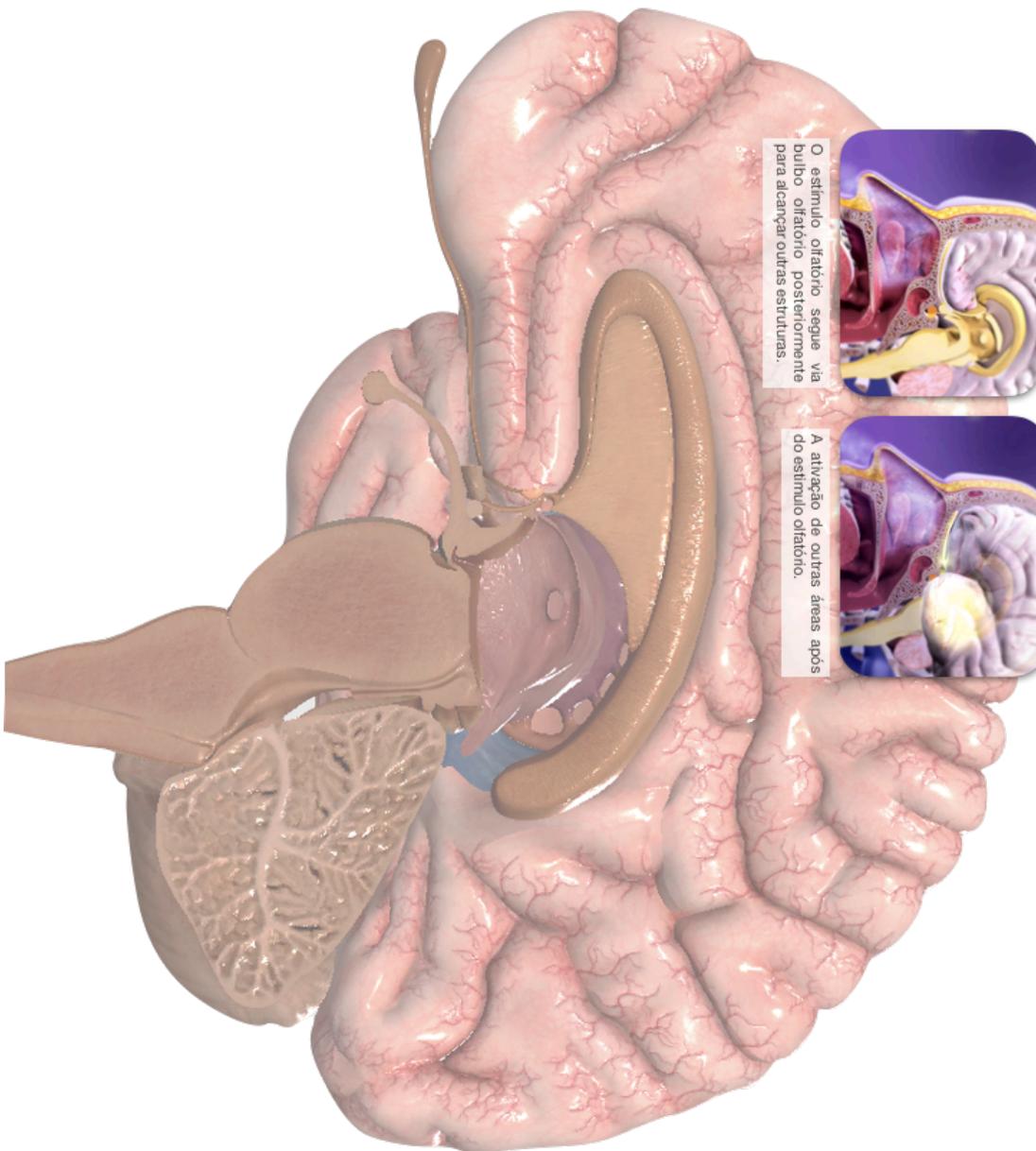
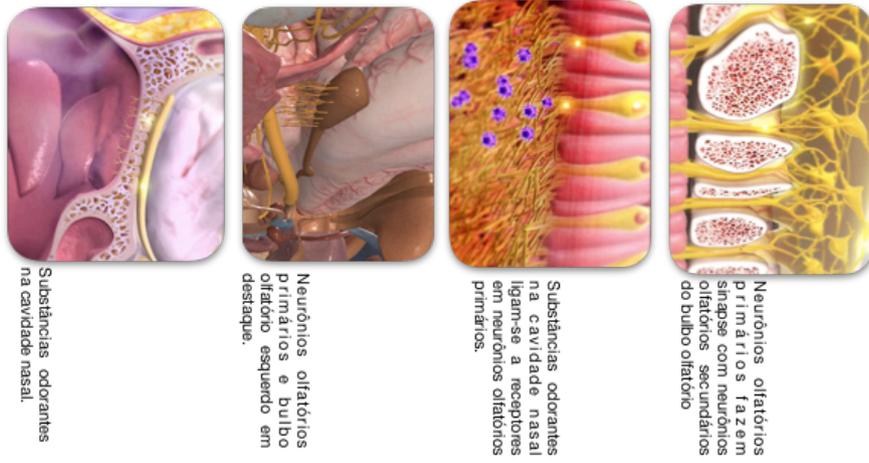
Substâncias odoríferas - ou odorantes - são toda e qualquer substância química que tem potencial de estimular receptores em terminais neuronais contidos na mucosa nasal,

gerando impulsos que, em nível central, implicarão em caracterização deste odor (Moreira e Paes, 2003; Abori-Ccf, 2017). Através de interação com proteínas do muco – secretado por células de sustentação do epitélio nasal – as moléculas odorantes são transportadas aos receptores olfatórios localizados nas células sensoriais olfativas. Estes receptores são acoplados à proteína G, e esta em sequência, ativa tanto a enzima adenilciclase, gerando a adenosina-monofosfato cíclico (AMPc), quanto a fosfolipase C que dá origem ao inositol trifosfato (IP₃). O AMPc e o IP₃ são segundos-mensageiros que ativam canais de cálcio ou sódio nas membranas de células sensoriais olfativas, dando início a alterações eletroquímicas de membrana que deflagram o potencial de ação o qual será conduzido até as conexões com o bulbo olfatório (Shipley e Ennis, 1996).

No bulbo olfatório ocorrem as conexões de neurônios olfativos de primeira ordem e os de segunda ordem, células mitrales e tufozas, em estruturas denominadas de glomérulos. O bulbo olfatório é classificado como alocórtex e, como tal, tem organização laminar com outros tipos celulares responsáveis por modulação do estímulo olfatório, que segue para outras áreas do sistema nervoso central, além das conexões intrínsecas entre as camadas do próprio bulbo olfatório. O bulbo olfatório envia projeções para o núcleo olfatório anterior, para o córtex piriforme, o córtex periamigdalóide e o córtex entorrinal lateral, estruturas coletivamente conhecidas como córtex olfatório primário por alguns autores. À medida que o bulbo olfatório se conecta com estruturas mais dorsais, tais conexões ocorrem mais por intermédio das células mitrales do que das células tufozas (Shipley e Ennis, 1996; Nagayama *et al.*, 2014). A figura 1 traz um resumo das principais etapas do processamento olfativo.

A partir do córtex olfatório primário, há projeções para estruturas corticais e subcorticais. Há indícios, estudos com roedores, de que há conexão com o córtex insular que, por sua vez, tem representação de vias que ascendem do núcleo do trato solitário na medula oblonga (sinônimo de Bulbo, no tronco encefálico, termo usado nesta revisão para desambiguação com o bulbo olfatório) (Shipley, 1982). Esta projeção insular ventral tem sido apontada como uma rota relativamente direta para informações olfatórias e gustatórias e a integração da informação olfatória e autonômica (Shipley e Geinisman, 1984). Também já foram descritas projeções do tálamo dorsomedial para o córtex insular e outras áreas corticais mediais que têm ligação preferencial com áreas hipotalâmicas e do tronco encefálico envolvidas com função autonômica (Price *et al.*, 1991). A informação olfatória atinge o neocórtex via tálamo dorsomedial e via rotas córtico-corticais.

Figura 1 – Figura com resumo da neuroanatomia do processamento olfativo (adaptada). Imagem cortesia de Complete Anatomy



Fonte: (3d4medical.Com, 2019)

A discriminação de odores e integração da sensação olfativa tem relação com córtex

orbifrontal posterior e lateral. A área cortical orbifrontal pode ser ainda uma região de integração de alta complexidade de múltiplas modalidades sensoriais como, além do olfato, o tato e a visão. Há ainda evidências de que a informação olfativa alcança a hipófise, através do núcleo supraóptico que recebe informações oriundas diretamente do bulbo olfatório, a substância cinzenta periaquedutal a medula oblonga ventrolateral rostral e o núcleo motor dorsal do nervo vago (Shipley e Ennis, 1996).

Classicamente, também se conhece a ligação do olfato com o sistema límbico e com áreas responsáveis pela memória como o hipocampo. Estudos mostram que o processamento olfativo, em especial com uma representação de primeiras experiências de associações olfativas, tem maior relação com memórias de longo prazo, da memória de acontecimentos ocorridos durante a infância e geralmente associada a emoções marcantes. Há indícios de que a ativação do hipocampo e do córtex periamigdalóide, que fazem parte do circuito do processamento olfativo, sendo áreas que se relacionam com a memória e respostas emocionais, corroborem com esta hipótese (Willander e Larsson, 2006; Yeshurun *et al.*, 2009).

Atualmente, entende-se a migrânea como um distúrbio do processamento sensorial do sistema nervoso, uma hipersensibilidade a estímulos externos em indivíduos migranosos. Fotofobia, osmofobia, fonofobia, sintomas prodrômicos (hiperfagia, bocejos, alterações na atenção, etc.) e auras seriam decorrências do mesmo processo neurobiológico que atingiria as respectivas áreas implicadas, culminando na falência temporária de mecanismo antinociceptivos e ativação trigeminal-vascular (Goadsby *et al.*, 2017). O diencefalo, especialmente o hipotálamo, tem ganhado reconhecimento de seu papel na fisiopatologia da migrânea (Peres *et al.*, 2001; Denuelle *et al.*, 2007; Alstadhaug, 2009; Valença *et al.*, 2011) ao passo que também tem relação com o processamento olfativo (Price *et al.*, 1991). Há estudos que mostram alterações neuroplásticas em estruturas relacionadas ao processamento doloroso que também se relacionam ao sistema límbico (Valfre *et al.*, 2008), bem como em estruturas relacionadas ao processamento olfatório. Um estudo mostrou atrofia do bulbo olfatório em migranosos, principalmente entre aqueles que tinham osmofobia, porém, ao contrário de doenças neurodegenerativas que apresentam atrofia do bulbo olfatório, sem maior aprofundamento do sulco olfatório correspondente. Assim, levando em consideração o menor limiar de sensibilidade de migranosos, esta atrofia do bulbo olfatório poderia significar uma reorganização

antinociceptiva a fim de restringir os estímulos externos (Demarquay e Mauguiere, 2016; Akturk *et al.*, 2019).

Um estudo envolvendo ressonância magnética funcional mostrou maior ativação da amígdala e córtices insulares, além da ponte rostral, durante a crise de migrânea em consequência a exposição olfativa (Stankewitz e May, 2011). Estes dados podem explicar a relação do desencadeamento e piora da cefaleia pela ativação do sistema trigeminovascular via tronco encefálico (Denuelle e Fabre, 2013). Por esta intersecção entre estruturas do processamento olfativo e daquelas envolvidas no cérebro do migranoso, acreditamos que a osmofobia possa ter importância prática a despeito de algumas lacunas sobre o tema até então.

2.3 CEFALEIA E OSMOFOBIA

As crises de migrânea são caracterizadas por hipersensibilidade a estímulos visuais e auditivos (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). A intolerância aos odores também pode ocorrer durante essas crises, e esse fato tem-se mostrado muito específico para a migrânea na ausência de náusea (Kelman, 2004b). Vários estudos sugeriram que a hipersensibilidade aos estímulos exteroceptivos pode persistir entre as crises de enxaqueca, a fotossensibilidade foi a forma mais estudada de hipersensibilidade interictal (Main *et al.*, 1997; Mulleners *et al.*, 2001), no entanto, a disfunção olfatória interictal também tem sido relatada em pacientes com migrânea quando comparados com os controles (Grosser *et al.*, 2000). Mesmo assim, os limiares de detecção olfatória permanecem controversos.

Estes resultados discordantes podem, em parte, refletirem a disfunção olfativa heterogênea na população de pacientes com migrânea. A hipersensibilidade olfatória interictal pode ser referida como intolerância a odores químicos e tem sido descrito em pacientes com a chamada sensibilidade química múltipla, um distúrbio crônico adquirido caracterizado pela ocorrência de sintomas reprodutíveis somáticos, cognitivos ou afetivos em resposta à exposição a baixas concentrações de produtos químicos geralmente bem tolerados pela população em geral (Cullen, 1987; Ryan *et al.*, 1988; Bell *et al.*, 1993). Até 70% dos pacientes com sensibilidade química múltipla podem sofrer de dores de cabeça

induzidas por odor (Bell *et al.*, 1995). Discrepâncias em relação ao limiar de detecção olfatória em pacientes com migrânea também podem indicar que a hipersensibilidade olfatória interictal reflete uma percepção olfatória alterada. Como os pacientes com migrânea frequentemente se queixam de osmofobia, pode-se esperar que o julgamento subjetivo da intensidade do odor e / ou da hedonicidade seriam afetados. Esses julgamentos se baseiam em processos específicos diferentes daqueles envolvidos nos julgamentos de familiaridade e de ediabilidade (Royet *et al.*, 1999; Royet, Hudry, *et al.*, 2001) e que eles podem ser seletivamente afetados em várias doenças neurológicas (Royet, Croisile, *et al.*, 2001; Hudry *et al.*, 2002; Hudry *et al.*, 2003; Moberg *et al.*, 2003).

Como regra geral, os migranosos possuem um processamento cortical disfuncional em resposta à estimulação com várias modalidades sensoriais durante os ataques, bem como no período interictal. Durante o intervalo sem dor, existe uma perda da regulação das várias modalidades sensoriais no migranoso (Mulleners *et al.*, 2001; Coppola *et al.*, 2007), provavelmente resultante da disfunção dos circuitos inibitórios envolvidos na patogênese da migrânea (Schoenen, 1996; Aurora *et al.*, 2005; Coppola *et al.*, 2007; Stankewitz e May, 2009).

No estudo das cefaleias, a osmofobia é definida como um aumento de sensibilidade a odores que não provocariam aversão quando fora do período de crise, e que pode levar o paciente a evitá-los ou pode levar a uma piora da cefaleia (Zanchin *et al.*, 2018). Pacientes migranosos apresentam processamento cortical olfativo disfuncional e usualmente relatam aumento da sensibilidade a odores, levando aqueles indivíduos a evitar a sua exposição. A fisiopatologia aventada envolve um aumento da atividade de estruturas límbicas (como amígdalas e córtices insulares) bem como estruturas do tronco encefálico, especificamente a parte rostral da ponte, diante da exposição aos odores durante as crises de migrânea. Este dado aponta para uma forte relação entre vias olfativas e vias nociceptivas trigeminais na migrânea (Stankewitz e May, 2011).

Setenta por cento dos indivíduos com diagnóstico de migrânea declararam que os odores podem desencadear ataques de dor de cabeça (Silva-Neto *et al.*, 2014b). Em outro estudo, a prevalência da osmofobia foi de 25% a 86% em pacientes com migrânea (Kelman, 2004b; Zanchin *et al.*, 2005; Kelman e Tanis, 2006; Zanchin *et al.*, 2007; Corletto *et al.*, 2008; De Carlo *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2012; Silva-Neto *et al.*, 2014b), 0% a 15% naqueles com cefaleia do tipo tensional (Zanchin *et al.*, 2005; De Carlo *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012;

Silva-Neto *et al.*, 2014b), e 31% naqueles com cefaleia em salvas (Wang *et al.*, 2012), sendo rara a sua ocorrência em cefaleias secundárias (Viaro *et al.*, 2009).

Em adultos com migrânea, a osmofobia pode estar presente até durante os intervalos entre as crises de cefaleia (Silva-Neto *et al.*, 2014a), sendo o sexo feminino (Kelman, 2004b; Wang *et al.*, 2012), dor pulsátil, piora da cefaleia após atividade física, fotofobia ou fonofobia (De Carlo *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012; Silva-Neto *et al.*, 2014b), e sintomas de ansiedade (De Carlo *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012) fatores associados a uma chance maior de ocorrência da osmofobia. Apesar de possuir sensibilidade de 23% a 86% e especificidade de 69% a 94%, com um valor preditivo positivo de 80% a 100% e um valor preditivo negativo de 48% a 87% (Kelman, 2004b; Zanchin *et al.*, 2007; Corletto *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2012; Silva-Neto *et al.*, 2014a), a osmofobia atualmente não se encontra entre os critérios diagnósticos da migrânea na edição mais recente da Classificação Internacional das Cefaleias (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

No estudo de Rocha-Filho e colaboradores, foi demonstrado que entre os pacientes com migrânea, aqueles que tiveram ansiedade, mais anos de história de cefaleia e fonofobia apresentaram significativamente mais osmofobia. Não houve associação entre náuseas ou vômitos e osmofobia, o que ressalta que a osmofobia associada à migrânea é um aspecto específico da migrânea e independe da náusea. Esses dados corroboram com o conceito de que a migrânea é um distúrbio da excitabilidade cerebral e da dismodulação sensorial (Rocha-Filho *et al.*, 2016).

Em outro estudo de Rocha-Filho e colaboradores, pela primeira vez foi estudado a presença da osmofobia entre pacientes com dor de cabeça atendidos por médicos de família. A amostra foi composta de duzentos e trinta pacientes adultos com dores de cabeça, e desses 153 pacientes que tinham enxaqueca (53% deles tinham osmofobia), 87 tinham cefaleia do tipo tensional (11,5% deles tinham osmofobia), e 1 paciente tinha cefaleia não-classificável. E entre os pacientes com cefaleia, os migranosos com mais anos de história de cefaleia apresentaram significativamente mais osmofobia. A sensibilidade e especificidade da osmofobia que estabeleceram o diagnóstico de migrânea foram de 53,1% e 87,5%. O valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 87,6% e 52,7%. Desse modo, os autores concluíram que devido a alta prevalência de osmofobia, essa queixa era útil para fazer o diagnóstico de enxaqueca na atenção primária (Rocha-Filho *et al.*, 2015).

Em um centro de cefaleia na Itália, Zanchin e colaboradores avaliaram a osmofobia com o diagnóstico de cefaleias primárias, durante as crises de cefaleia, e procuraram os odores que não eram desagradáveis fora das crises. Foram recrutados 775 pacientes (566 mulheres, 209 homens; idade 38 ± 12 anos), dos quais 477 eram migranosos sem aura, 92 possuíam aura, 135 tinham cefaleia tensional episódica, 44 diagnosticados com cefaléia em salvas episódica, dois pacientes com hemicrania paroxística crônica e 25 outros pacientes com cefaleias primárias. A osmofobia durante as crises foi encontrada em 43% dos pacientes com migrânea sem aura, 39% dos pacientes com aura e 7% nos pacientes com cefaleia em salvas. Nenhum dos pacientes com cefaleia tipo tensional e com outras cefaleias primárias apresentaram osmofobia, e assim os autores admitiram que a osmofobia seria um marcador muito específico para discriminar adequadamente entre migrânea e cefaleia tipo tensional, e desta maneira, a osmofobia deveria ser considerada um novo critério para o diagnóstico de migrânea (Zanchin *et al.*, 2005).

Por fim, no estudo de Kelman, foi avaliado 1237 pacientes com cefaleia no intuito de identificar a osmofobia e as anormalidades gustativas em relação à sensibilidade e especificidade na classificação da migrânea. A amostra desse estudo foi composta de 85,4% do sexo feminino e a média de idade foi de 38,1 anos. Dos 673 pacientes com crises de migraena, 24,7% se queixaram de osmofobia e 24,6% dos 505 migranosos, se queixaram de anormalidades do paladar. Correlacionando os sintomas associados, na ausência de náusea e vômito, as combinações de dois sintomas deram as seguintes sensibilidades e porcentagens específicas, respectivamente: fotofobia e fonofobia, 10,6 e 84,9; fotofobia e osmofobia, 1,1 e 99,0; fonofobia e osmofobia, 1,1 e 98,6; fotofobia e anormalidade do paladar, 9,6 e 99,0; fonofobia e anormalidade do paladar, 9,6 e 98,8; e osmofobia e anormalidade do paladar, 4,2 e 99,4. A osmofobia e anormalidades do paladar demonstraram ser muito específicas no diagnóstico da migrânea, porém com baixa sensibilidade.

2.4 ODORES E CEFALÉIAS

As substâncias odorantes podem ser categorizadas com base na sua composição química. Os odores primários são 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. Adicionalmente, a intensidade e hedonicidade (medida da agradabilidade do odor) são características empregadas ao odor (Lapid *et al.*, 2009; Sjostrand *et al.*, 2010).

Vários são os odores que a população pode ser exposta corriqueiramente. Os perfumes fazem parte do cotidiano do indivíduo. Em relação caráter organoléptico, as fragrâncias podem ser cítricas; florais; erbários; frutais; especiarias; madeira; almiscarado; e âmbar (Heiser *et al.*, 2010). Quanto aos produtos de limpeza, os mais frequentemente inalados são sabão, detergente, água sanitária, desinfetante, amaciante de roupas, desodorizador de ambientes, lustra-móveis, ceras, graxas para sapatos. Outros odores são os derivados de petróleo, como a gasolina, óleo diesel, querosene, gás liquefeito de petróleo (conhecido popularmente como gás de cozinha). Dentre os inseticidas, apenas os organofosforados são odorantes, cujo caráter consiste em cheiro forte de alho (Nordin *et al.*, 2004). Os produtos utilizados na culinária geralmente apresentam odor agradável, e assim são denominados de aromas, como os de carnes, peixes, azeites, café, temperos, condimentos etc. Os odores fétidos devido a reações de degradação de compostos orgânicos por bactérias, liberam nitrogênio, enxofre, fósforo, selênio etc. Outros odores também frequentes são de tinta e a fumaça, especialmente a de cigarro (Rocha-Filho *et al.*, 2015).

No campo da pesquisa sobre o processamento de odores, o termo hipersensibilidade se refere a um limiar de detecção olfatória diminuído. No campo da migrânea, a sensibilidade química múltipla, é um termo usado em um sentido mais amplo, refletindo o desconforto percebido pelo paciente como uma resposta inadequada e excessiva induzida por odor. Uma modificação do julgamento hedônico poderia ser um dos aspectos dessa forma de hipersensibilidade e, assim, refletir uma disfunção central dos processos olfativos.

A hipersensibilidade olfatória interictal pode refletir a hiperexcitabilidade cortical sugerida em pacientes com migrânea, com base em observações de amplitudes mais elevadas de potenciais evocados visuais (Gawel *et al.*, 1983; Shibata *et al.*, 1997; Shibata *et al.*, 1998) e somatossensoriais (Firenze *et al.*, 1988; Marlowe, 1995), bem como em achados de espectroscopia de ressonância magnética e magnetoencefalografia (Welch *et al.*, 1993; Lang *et al.*, 2004). Uma correlação significativa entre a hiperexcitabilidade e a

frequência de crises de migrânea em estudos de potencial evocado e magneto-encefálico foi observado (Lang *et al.*, 2004; De Tommaso *et al.*, 2005).

Essa hipersensibilidade olfatória interictal associada a uma desagradável sensação quanto ao odor também sugere uma disfunção do sistema límbico. Vários estudos funcionais de imagem revelaram envolvimento do circuito límbico, como a amígdala, córtex orbitofrontal, giro do cíngulo e ínsula, na resposta emocional e no julgamento prazeroso de odores (Demarquay *et al.*, 2008; Stankewitz e May, 2011; Denuelle e Fabre, 2013). Possivelmente diante da hipersensibilidade olfatória, essa rede neural possa ser hiperativada em pacientes com migrânea, e essa hiperativação gerar ainda mais mudanças no sistema serotoninérgico (baixa atividade serotoninérgica), sendo esse conjunto de estímulos responsável pela alta reatividade da informação cortical, processamento da dor, e fisiopatologia da migrânea (Dalessio, 1962; Ferrari, 1992; Jacobs e Azmitia, 1992).

2.5 CEFALEIA E OSMOFOBIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Em crianças e adolescentes, a osmofobia também possui uma forte associação com a cefaleia, em especial a migrânea (Raieli *et al.*, 2005; Corletto *et al.*, 2008; De Carlo *et al.*, 2010), e sua prevalência em pacientes dessa faixa etária com migrânea variaram entre 25-35% (Corletto *et al.*, 2008; Bosetti *et al.*, 2015), sendo um sintoma de baixa sensibilidade, mas alta especificidade no diagnóstico diferencial entre a migrânea e a cefaleia do tipo tensional (Kelman, 2004b; Zanchin *et al.*, 2007; Corletto *et al.*, 2008; De Carlo *et al.*, 2012).

A migrânea é um problema importante na população infanto-juvenil, com uma alta prevalência em crianças e adolescentes (5-15%) (Lewis, 2004), e com um forte impacto na qualidade de vida destes (Powers *et al.*, 2003). A presença da osmofobia em crianças e adolescentes com cefaleia do tipo tensional tem alto valor prognóstico pois, com a evolução do quadro clínico, a maioria desses pacientes também desenvolveram migrânea (Raieli *et al.*, 2005; Corletto *et al.*, 2008; De Carlo *et al.*, 2012), a osmofobia poderia ser um apontador para o diagnóstico de migrânea, naquela população pediátrica que foi seguida por mais de três anos e cujo o diagnóstico prévio foi de cefaleia tipo tensional (De Carlo *et al.*, 2012).

Existem escassos estudos a respeito da ocorrência de osmofobia em crianças e adolescentes. Todos foram conduzidos em centros terciários especializados em cefaleia

(Kelman, 2004b; Bosetti *et al.*, 2015), o que acaba comprometendo a capacidade de generalização dos estudos. Somado ao fato de que a osmofobia tem sido pouco estudada no âmbito das cefaleias primárias de uma maneira geral, não há dados na literatura a respeito da existência de uma correlação entre osmofobia e histórico de ansiedade e depressão em pacientes pediátricos.

Corletto e colaboradores em 2008 encontraram uma prevalência de osmofobia em pacientes jovens com enxaqueca de 25,1%, e de 8,3% em pacientes com cefaleia tipo tensional. A presença de osmofobia em um pequeno subgrupo de adolescentes com cefaleia tipo tensional pode ser vista no contexto em que essa forma de dor de cabeça pode mudar para migrânea durante o desenvolvimento. Este estudo demonstrou que a osmofobia resultou em um sintoma com baixa sensibilidade (27,1%), mas alta especificidade (92%) que poderia se tornar um critério diagnóstico de apoio, mesmo em crianças, para o diagnóstico diferencial entre enxaqueca sem aura e cefaléia tipo tensional (Corletto *et al.*, 2008).

Na infância, a transformação de uma forma de cefaleia primária para outra tem sido demonstrada em estudos de acompanhamento de longo prazo, especificamente, quando houve a evolução da cefaleia tipo tensional para migrânea (Guidetti e Galli, 1998; Kienbacher *et al.*, 2006; Virtanen *et al.*, 2007). Uma possível explicação para o padrão de mudança da cefaleia infantil é a "teoria da severidade do contínuo", que considera a cefaleia primária como um continuum entre a cefaleia tipo tensional e a enxaqueca (Virtanen *et al.*, 2007), ou seja, podem ser enxaquecas que ainda não desenvolveram um padrão completo de enxaqueca. Assim sendo, a osmofobia em crianças fenotipicamente do tipo tensão, poderia ser o sintoma anunciador da enxaqueca. Naturalmente, esta é apenas uma outra possível hipótese que poderia ser verificada seguindo uma coorte prospectiva de tais pacientes.

2.6 MIGRÂNEA, OSMOFOBIA E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Observa-se frequentemente diminuição significativa na qualidade de vida associada à presença das cefaleias, prejudicando, assim, o desempenho na escola, no trabalho e durante a realização das atividades de vida diária (AVD) (Yu *et al.*, 2012), sendo ainda

considerada causa de absenteísmo escolar em crianças e adolescentes (Visudtibhan *et al.*, 2010). Além dessas repercussões negativas, as cefaleias podem desencadear o surgimento de emoções negativas como tristeza, ansiedade ou raiva (Gassmann *et al.*, 2012).

Diante do exposto e devido à alta prevalência e à gravidade do quadro sintomatológico, constatou-se que as cefaleias apresentam-se como um problema de Saúde Pública (Gorayeb e Gorayeb, 2002) com impacto negativo nas atividades cotidianas dos adolescentes. Em outro estudo, realizado com 228 adolescentes do sexo feminino, matriculadas em uma escola pública do município de Petrolina, PE, com idades de dez a 19 anos, foi aplicado um questionário estruturado com questões acerca dos dados sociodemográficos, ocorrência de cefaleia e suas características. Nesse estudo, a prevalência de cefaleia encontrada foi de 87,7%, sendo 0,5% com migrânea sem aura menstrual pura; 6,7%, migrânea sem aura relacionada à menstruação; 1,6%, migrânea sem aura não relacionada à menstruação; 11,7%, cefaleia tensional e 79,3%, outras cefaleias. E associações significativas foram encontradas entre intensidade da dor e as variáveis como absenteísmo, interferência nas AVD, uso de medicamentos, idade e procura médica, levando os autores a concluírem que a prevalência de cefaleia verificada neste estudo foi elevada nas adolescentes, com impacto negativo sobre as AVD e a vida escolar (Lima *et al.*, 2014).

A migrânea possui forte associação com ansiedade e depressão, que podem ter um grande impacto na qualidade de vida do paciente (Juang *et al.*, 2000). Esses sintomas também estão associados a uma maior chance de ocorrência da osmofobia (Rocha-Filho *et al.*, 2015; 2016). Acredita-se que pacientes migranosos apresentem alterações em seus processamentos olfatórios durante as crises de migrânea (Wang *et al.*, 2012). Este tipo de processamento no cérebro envolve estruturas do sistema límbico, envolvido com distúrbios emocionais, o qual é mais ativado por odores durante as crises de migrânea do que no período entre as crises (Stankewitz e May, 2011). Uma das estruturas límbicas envolvidas no processamento olfatório, a amígdala, quando ativada, também recruta áreas cerebrais relacionadas com sintomas de ansiedade e depressão, e sua disfunção é de grande importância na fisiopatologia de distúrbios afetivos (Soudry *et al.*, 2011). A osmofobia, em conjunto com alodínia, também pode ser considerada como fator de risco pra suicídio em pacientes migranosos (Park *et al.*, 2015).

A forte estimulação dos nociceptores trigeminais na mucosa nasal evoca sensações de cócegas, ardência, ardor, calor ou frio e induz respostas protetoras, como secreção de muco, ingurgitamento do tecido intra-nasal e alterações na respiração. Em intensidades de estímulo mais fracas, o sistema trigeminal interage com o sistema olfativo tanto no nível central quanto periféricamente para influenciar a percepção de odores (Doty, 1995; Snyder e Drummond, 1997).

Um grande número de estudos sugere a estreita relação entre o processamento de informação olfativa e afetiva. Odores podem modular humor, cognição e comportamento. O estudo de Soudry e colaboradores objetivou resumir a anatomia comparativa das vias centrais olfativas e centros envolvidos na análise emocional. Na anatomia do sistema olfatório, o estímulo inicial começa com o contato odorante com os neurônios olfatórios primários, em seguida dirige-se para o bulbo olfatório, e assim as informações do sistema olfatório periférico chegam a nível central, no córtex piriforme, e daí por diante a informação se projeta para as seguintes estruturas: córtex orbitofrontal, amígdala, hipotálamo, ínsula, córtex entorinal e o hipocampo. Todas essas estruturas envolvidas no processamento emocional. Funcionalmente, a intensidade do odor está associada ao córtex piriforme e à atividade da amígdala, enquanto o córtex orbitofrontal está envolvido na identificação do odor e na memória olfatória (Soudry *et al.*, 2011).

Apesar da alta taxa de alteração da percepção olfatória na população geral e do grande número de estudos clínicos de disosmia, poucas pesquisas foram feitas sobre o impacto funcional da perda de olfato. A qualidade de vida é severamente prejudicada em uma grande proporção de pacientes com disosmia com relação à segurança, hábitos alimentares e relações interpessoais. Pacientes com disosmia, frequentemente, experimentam transtorno de humor depressivo ou episódios de depressão maior. Deems e colaboradores compararam uma série de 374 pacientes com distúrbio olfatório e 362 controles pareados por idade e sexo, o grupo com distúrbio olfatório apresentou escores de índice de depressão de Beck (BDI) significativamente mais altos do que o grupo controle (Deems *et al.*, 1991).

O nosso estudo pretende analisar a associação entre osmofobia e as características dos pacientes e suas cefaleias, e sua relação com sintomas de ansiedade e depressão; e por fim, avaliar a aplicabilidade e utilidade desse sintoma para o diagnóstico de migrânea.

3 JUSTIFICATIVA

Existem apenas sete estudos a respeito da ocorrência de osmofobia em crianças e adolescentes. Todos foram conduzidos em centros terciários especializados em cefaleia, o que acaba comprometendo a capacidade de generalização dos estudos. A realização deste estudo em um ambulatório de pediatria geral refletirá melhor as características das cefaleias na população infantil de um modo geral. Além disso, não há dados na literatura a respeito da existência de uma correlação entre osmofobia e histórico de ansiedade e depressão em pacientes pediátricos.

O diagnóstico diferencial de cefaleia em crianças é de difícil caracterização pelo fato da descrição dos sintomas ser pouco compreendida pela população de crianças e adolescentes. Diante disso, a presença da osmofobia em crianças e adolescentes com cefaleia do tipo tensional tem alto valor prognóstico pois, com a evolução do quadro clínico, a maioria desses pacientes também desenvolvem a migrânea. A caracterização do diagnóstico preciso vai conduzir o plano terapêutico correto, evitando cronificação da cefaleia e propiciando o bem estar dessa população.

4 HIPÓTESE

A osmofobia pode ser um facilitador para diagnóstico de migrânea na população infantil com cefaleia primária.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Este estudo tem como objetivos avaliar a prevalência de osmofobia em crianças e adolescentes migranosos, assim como avaliar a utilidade da osmofobia no diagnóstico de migrânea em crianças e adolescentes; a osmofobia no período intercrítico; e do odor como desencadeantes dos episódios de cefaleia no diagnóstico da migrânea em crianças e adolescentes. Avaliamos também, que características dos migranosos estão associadas à presença de osmofobia e ao odor como desencadeante da cefaleia e se a osmofobia está associada a uma maior gravidade de migrânea.

5.2 ESPECÍFICOS

Quanto à osmofobia:

- Avaliar a osmofobia durante o ataque de migrânea;
- Identificar a utilidade da osmofobia no diagnóstico da migrânea;
- Avaliar a osmofobia em períodos entre as crises de migrânea (osmofobia intercrises);
- Verificar a importância diagnóstica da osmofobia intercrises;
- Descrever quais as características das migrânea que estão associadas à osmofobia;
- Investigar se há relação de osmofobia com gravidade do quadro clínico
- Analisar se a osmofobia está associada à depressão e ansiedade

Quanto ao desencadeamento de crises migranosas por odores:

- Estabelecer se os odores estão relacionados à deflagração de crises de migrânea (“osmofobia-gatilho”) e quais odores estariam mais implicados;
- Avaliar a utilidade da “osmofobia-gatilho” no diagnóstico da migrânea
- Demonstrar se a “osmofobia-gatilho” tem relação com quadro de gravidade da migrânea

6 METODOLOGIA

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte transversal, prospectivo e analítico, com comparação de grupos de paciente com migrânea e com cefaleia tipo tensional.

6.2 PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi conduzido no ambulatório de pediatria geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, na cidade do Recife, Brasil. Este ambulatório faz atendimento de puericultura e de pacientes com doenças de média complexidade, geralmente provenientes da atenção primária, encaminhados por médicos de família.

A escolha do ambulatório de Pediatria se justifica pelo atendimento na atenção primária da especialidade, mesmo dentro de um centro universitário.

A coleta dos dados e aplicação das escalas ocorreu entre os meses de abril de 2017 a dezembro de 2018.

6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população incluída no estudo foi constituída por todos os pacientes pediátricos de ambos os sexos, com idade de seis a 18 anos, atendidos consecutivamente por qualquer motivo no ambulatório de Pediatria Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre abril de 2017 a março de 2019.

6.4 AMOSTRA DO ESTUDO

Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerada a frequência geral de osmofobia de 14,3% e no grupo de migranosos de 34,5% (De Carlo *et al.*, 2010). Utilizando-se uma comparação entre proporções como desenho de estudo, nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, a amostra estimada foi de 44 crianças no grupo de cefaleia do tipo tensional (CTT) e 176 no grupo com migrânea, considerando uma razão de 1 caso de CTT para 4 casos de migrânea.

6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com idade entre 6 e 18 anos;
- Pacientes menores de idade deviam estar regularmente acompanhados dos responsáveis;
- Ambos os sexos;
- Crianças e adolescentes com queixas de cefaleias
- Crianças, adolescentes e/ou responsáveis com condições físicas, mentais e intelectuais para fornecer as informações necessárias para o pesquisador.

6.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com cefaleia de causa secundária;
- Pacientes com outras doenças associadas ou uso de medicação que possam comprometer a olfação;
- Pacientes ou familiares que não quiseram participar do estudo ou não conseguiram responder aos questionários.

6.7 ESTRATÉGIA DE OPERACIONALIZAÇÃO E PESQUISA

Pacientes que tinham entre seis e 18 anos de idade, consecutivamente atendidos por diversas razões entre abril de 2017 e dezembro de 2018, foram perguntados sobre a ocorrência de algum episódio de cefaleia ao longo dos últimos 12 meses. Os pacientes que apresentaram pelo menos uma crise de cefaleia naquele período foram avaliados por neurologista com experiência no diagnóstico e tratamento das cefaleias e foram incluídos no estudo.

Os dados foram coletados pelo pesquisador diretamente com todos os pacientes que compareceram ao ambulatório de Pediatria geral do HC/UFPE no período do estudo. Os pacientes foram convidados a participarem da pesquisa após lhes terem sido explicados o objetivo, os benefícios e os possíveis desconfortos a que seriam submetidos durante a entrevista. Após aceitarem o convite, o pesquisador buscou informações para determinar se o paciente obedecia aos critérios de inclusão do estudo. Sendo elegível, foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C) e o termo de assentimento livre e esclarecido para as crianças e adolescentes capazes de compreender o que é a pesquisa (APÊNDICE D).

No atendimento ao paciente, para a pesquisa, foi realizada anamnese dirigida com a utilização dos seguintes instrumentos de pesquisa:

1 - Questionário semiestruturado (APÊNDICE E). Este questionário se refere aos dados sociodemográficos, às características da cefaleia, ao uso de medicações para cefaleias, a presença de osmofobia durante a crise, de osmofobia no período intercrítico e ainda se os odores desencadeavam crises de cefaleia e quais desses estariam mais implicados neste desencadeamento, além de frequência, duração, intensidade, caráter, repercussão e sintomas associados a cefaleia, presença de cefaleia e/ou osmofobia na família, e o uso abusivo de medicamentos para dor e desencadeantes das cefaleias. Através desses dados foi possível a classificação destas cefaleias de acordo com os critérios preconizados pela terceira edição da Classificação Internacional de Cefaleias para as cefaleias dos grupos das cefaleias do tipo tensão e do grupo da migraânea (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Foi solicitado aos indivíduos que referissem quais odores desencadeavam suas

cefaleias e que citassem que odores seriam estes (pesquisa espontânea, “odores espontâneos”). Depois disso, foi realizada uma pesquisa estimulada de odores através de uma lista de odores de diferentes categorias e foi perguntado se estes odores listados poderiam desencadear cefaleia. Esta lista de odores é semelhante à utilizada por Silva-Néto e colaboradores para pacientes adultos (Silva-Neto *et al.*, 2014b). A presença de osmofobia foi qualificada quanto a ocorrência seja no período da crise de cefaleia ou entre as crises, incluindo também alguns tipos de odores que são propensos a ocasionar intolerância olfatória como perfume (cítrico, herbal, madeira, floral), inseticida (naftalina, baygon), produtos de limpeza (água sanitária, desinfetante, sabão, detergente, amaciante de roupa, bom ar, álcool, lustra móveis, cera de chão, silicone para carros, derivados de petróleo (gasolina, querosene, gás de cozinha, óleo diesel), produtos de culinária (fritura, óleo de cozinha, carne, peixe, café, alho, outros condimentos, outros alimentos), produtos de beleza (esmalte de unhas, acetona, tinta para cabelo, maquiagem), odores fétidos (suor, esgotos, fezes de animais, carcaça de animal), e outros cheiros (cigarro, fumaça, cânfora, hortelã, verniz).

2 - *Wong-Baker Faces Pain Rating Scale* ou escala visual analógica (EVA), para avaliar a intensidade das cefaleias. O escore desta escala varia entre 0 e 5 pontos. A intensidade foi classificada como leve (0 e 1); moderada (2 a 3) e forte (4 e 5 pontos). É um instrumento constituído por uma linha de 10 cm que possui no extremos dessa linha as frases “ausência de dor” e “dor insuportável”, e além disso, possui recursos visuais representados por desenhos de expressões faciais, onde cada face corresponde a uma intensidade de dor. Essa escala proporciona uma medição simples e eficiente da intensidade da dor e tem sido utilizada largamente na clínica e em laboratórios de investigação, quando se necessita um índice rápido da dor e ao qual pode-se assinalar um valor numérico (Baker e Wong, 1987; Claro, 1993; Rossatto e Angelo, 1999). (ANEXO 1).

3 – A versão Brasileira do Questionário *Pediatric Migraine Disability Assessment Score* (PedMIDAS) para medir o impacto causado pela cefaleia na vida das crianças (Sampaio Rocha-Filho e Hershey, 2017). Este questionário é composto por seis questões relativas a como a cefaleia afeta as atividades do cotidiano da criança. Avalia as repercussões da cefaleia na infância e adolescência, oferecendo ferramentas para avaliar o impacto da migrânea na vida das crianças e monitorar a resposta ao tratamento. Quanto maior a pontuação nesta escala, maior o impacto da cefaleia na vida diária do indivíduo

(Hershey *et al.*, 2001). Foi definido neste estudo como “presença de impacto” uma pontuação maior que 10 (Variável PedMIDAS > 10). (ANEXO 2)

4 – A versão brasileira do *State-trait Anxiety Inventory* (STAI), escala de ansiedade-traço (IDATE) em crianças (ANEXO 3). É uma escala de ansiedade infantil que avalia dois elementos que compõem a ansiedade: ansiedade-estado (estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos subjetivos de tensão que podem variar de intensidade de acordo com o contexto, e ansiedade-traço (diferenças individuais relativamente estáveis na tendência a reagir a situações percebidas como ameaçadoras com elevações de intensidade no estado de ansiedade). Elaborada inicialmente por Bouden em 2000, foi originalmente construída com 34 itens e que apresenta consistência interna elevada (fator α de Crombach= 0,93, sendo 0,88 para o fator psíquico, 0,84 para o comportamental e 0,86 para o somático). A correlação entre os itens também é boa com grau de significado superior a 0,5 (coeficiente de Pearson). Finalmente, sua validade também é considerada boa, sendo sua zona sob a curva ROC de 0,97, com um intervalo de confiança igual a 0,945-1,002 no qual um score de 31 oferece uma sensibilidade de 82,5% e uma especificidade de 97%. Mostra-se assim, um instrumento de *screening* promissor na abordagem da ansiedade, considerando-se, não o transtorno psiquiátrico específico, mas um fenômeno que ocorre em indivíduos sem transtornos específicos. No Brasil, foi adaptada por Assumpção Jr. e Resch em 2006, e mostrou um melhor desempenho no conjunto ansiedade/especificidade com ponto de corte de 41, embora diferente do ponto de corte do trabalho original (Bouden *et al.*, 2000; Assumpção Junior e Resch, 2006). No nosso estudo utilizamos apenas ansiedade-traço, considerando a criança com essa alteração quando obtivéssemos uma pontuação maior que 41.

5 - A versão brasileira do *Children's Depression Inventory* (CDI) (Gouveia, 1995) para avaliar a presença de sintomas de depressão (ANEXO 4). Esta escala avalia a disforia, a autoestima, o desprezo, o isolamento social, o rendimento escolar, a conduta social e os sintomas vegetativos. Neste estudo, optou-se pelo CDI, por este ser empregado como instrumento de rastreamento na identificação de crianças e adolescentes com alterações afetivas, de humor, da capacidade de sentir prazer, das funções vegetativas, de autoavaliação e de outras condutas interpessoais. O CDI surgiu inicialmente nos Estados Unidos, compreendendo uma adaptação do Inventário Depressão de Beck - BDI. Foi elaborado por Kovacs em 1983, e propõe mensurar sintomas depressivos em jovens de 7 a 17 anos, por meio de auto-aplicação. Nessa versão original, o instrumento consta de 27

itens distribuídos entre os sintomas afetivos, cognitivos, somáticos e de conduta. Os participantes utilizaram uma escala de resposta de três pontos para indicar a melhor alternativa que descreve seus sentimentos com relação às duas últimas semanas (Coutinho *et al.*, 2008). Em estudo realizado por Gouveia e colaboradores (1995), o CDI foi adaptado e normatizado para ser aplicado na cidade de João Pessoa – PB, em uma amostra de 305 escolares de 8 a 15 anos, de ambos os sexos; provenientes de escolas públicas e privadas adaptado com 20 itens, tendo ponto de corte 17, devendo aqueles que ultrapassarem esta pontuação serem considerados como potencialmente depressivos (Kovacs, 1985; Gouveia, 1995). No nosso estudo as crianças foram consideradas com sintomas depressivos quando obtivessem uma pontuação maior que 17 pontos nesse questionário.

Todos os instrumentos foram aplicados pelo entrevistador, que perguntou diretamente à criança ou adolescente, que respondia na presença de um acompanhante adulto responsável, ao qual cabia dirimir possíveis dúvidas das respostas.

A osmofobia durante a crise foi definida como “intolerância a odores” que geralmente leva o indivíduo a evitá-los. Estes odores não são necessariamente desagradáveis quando o paciente não está com dor de cabeça” (Rocha-Filho *et al.*, 2015; Zanchin *et al.*, 2018).

A osmofobia intercrises foi definida como a intolerância a odores que ocorre nos intervalos sem cefaleia (Snyder e Drummond, 1997; Demarquay *et al.*, 2006; Zanchin *et al.*, 2007; Demarquay *et al.*, 2008; Porta-Etessam *et al.*, 2009; De Carlo *et al.*, 2010; Sjostrand *et al.*, 2010).

As cefaleias foram classificadas de acordo com os critérios da 3ª edição da classificação internacional das cefaleias (ICHD3) em 2018 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). O exame físico dos pacientes ficou a cargo dos pediatras, de modo que nenhum exame físico ou exame de imagem foi realizado pelos pesquisadores.

6.8 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Os pacientes foram identificados por: número do prontuário, idade, sexo e escolaridade. Em relação ao perfil clínico das cefaleias dos pacientes, foram registrados a duração, intensidade, impacto e frequência das crises, localização e qualidade da dor, se

há agravo da dor ao se realizar atividade física, presença de osmofobia, fotofobia, fonofobia, vômitos, náusea, duração da história de cefaleia, presença de história familiar de cefaleia, se as crises de cefaleia são precedidas de aura, se o paciente buscou atendimento médico por causa da cefaleia, se o paciente foi levado a buscar assistência em um serviço de emergência, nos últimos 30 dias por causa da cefaleia, e se há associação de ansiedade e depressão como comorbidades psiquiátricas

6.9 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados encontram-se armazenados em pastas de arquivo e em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador. O pesquisador construiu um banco de dados com o Programa Excell[®] (para macOS Mojave), revisados cuidadosamente e posteriormente transferidos para plataforma estatística STATA versão 12.0 (Statacorp, 2011). Uma versão definitiva desse banco de dados será armazenada no disco rígido, CD-ROM e pen-drive pelo período de mínimo 5 anos.

Todos os testes estatísticos foram bicaudados com significância baseada em um alpha de 0,05.

Valores absolutos e percentuais, valores de médias, desvios-padrão (DP) e medianas estão inclusos na análise descritiva.

De acordo com Teste de *Kolmogorov-Smirnov* para distribuição dos dados, as médias das variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste *t* de *Student* (paramétrico) ou teste de *Mann-Whitney* (não paramétrico). A associação estatística de variáveis nominais foi realizada pelo teste do qui quadrado ou teste exato de Fisher (Kirkwood, 1988).

A sensibilidade foi calculada pela divisão do número de indivíduos com osmofobia e migrânea pela totalidade daqueles com migrânea diagnosticada (ICHD, itens 1.1 a 1.5), (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). A especificidade foi obtida dividindo-se o número de indivíduos sem osmofobia e sem migrânea pelo número total de entrevistados sem migrânea. O valor preditivo positivo (VPP) foi obtido ao se dividir o total de indivíduos com migrânea e osmofobia pelo número total daqueles com osmofobia. O valor preditivo negativo (VPN) é resultante da divisão do número dos indivíduos

estudados sem migrânea e sem osmofobia pelo número total dos entrevistados sem osmofobia. A acurácia foi calculada através da soma entre os verdadeiramente positivos e negativos dividida pelo número total de indivíduos. O mesmo foi feito para “osmofobia no período intercrítico” e “cefaleias desencadeadas por odores”.

Modelos de regressão logística foram utilizados para estudar quais características dos pacientes com migrânea estavam associados à “osmofobia durante o ataque de cefaleia”; à “osmofobia entre os ataques de cefaleia”; e “ao odor como desencadeante do ataque de cefaleia”. Variáveis para as quais $p < 0,1$ foram inicialmente incluídas nos modelos. Permaneceram no modelo as variáveis com $p < 0,10$.

Foi assinado um termo de consentimento informado pelo responsável pela criança/adolescente bem como um termo de assentimento pela própria criança/adolescente, quando este tinha mais de 12 anos de idade. Esses termos encontram-se arquivados com o pesquisador.

6.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo está sendo desenvolvido através de dados coletados em entrevistas, não interferindo na integridade física do indivíduo. Todas as pessoas, pesquisadores e colaboradores terão compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes. Este trabalho respeita os princípios defendidos pela bioética registrados na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996), sobre a pesquisa envolvendo seres humanos, no qual será preservado o anonimato dos sujeitos do estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 56638916.1.0000.5208), atendendo os preceitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS196/96 para pesquisa em seres humanos. A coleta de dados foi iniciada após aprovação do estudo (ANEXO 5)

Os riscos que eventualmente venham a ocorrer serão de ordem subjetiva, como constrangimento por se tratar de uma entrevista, no que diz respeito ao diagnóstico da cefaleia e, principalmente, de depressão e ansiedade. O principal benefício direto para os participantes será o possível diagnóstico de cefaleia, a ser posteriormente acompanhada

no ambulatório de cefaleia do HC/UFPE. Os objetivos indiretos estão relacionados com a melhor compreensão do diagnóstico diferencial de cefaleias primárias a partir dos resultados desta pesquisa.

O período de participação do paciente será, em média, de 20 minutos, no ambulatório de Pediatria Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Não serão realizados entrevistas e acompanhamentos adicionais.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO - OSMOFOBIA E CEFALIAS EM AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA GERAL: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS, E IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICA E ODORES COMO GATILHOS DE MIGRÂNEA (MODELO RECOMENDADO PELO PERIÓDICO CEPHALALGIA)

Resumo

Objetivos: Este estudo objetiva avaliar a utilidade da osmofobia durante a crise de cefaleia, no período intercrítico e os odores como desencadeantes de cefaleia para o diagnóstico de migrânea na população infantojuvenil; avaliar quais características dos migranosos estão associadas a osmofobia e ao desencadeamento da cefaleia por odores e se a osmofobia implica em maior gravidade.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal. Crianças e adolescentes consecutivamente atendidos em ambulatório de pediatria por diversos motivos que passaram por pelo menos um ataque de cefaleia nos últimos 12 meses foram incluídos. Utilizamos questionário semiestruturado, *Wong-Baker Faces Pain Scale*, *Pediatric Migraine Disability Assessment Score*, *State-trait Anxiety Inventory* e *Children's Depression Inventory*.

Resultados: 300 indivíduos com cefaleia foram incluídos, 253 (84,3%) tinham migrânea e 47, cefaleia tipo tensional; 137 tinham osmofobia durante os ataques de cefaleia (45,7%), 135 (98,5%) eram migranosos. A osmofobia durante os ataques de migrânea esteve significativamente associada à cefaleia mais intensa, à duração da cefaleia e a vômitos (regressão logística). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da osmofobia para diagnóstico da migrânea foram de 53,4%, 95,8%,

98,5% e 27,6%. A osmofobia intercrises ocorreu em 42 (14%) pacientes, todos eram migranosos; sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para migrânea foram 16,6%, 100%; 100%, 100% e 18,2%. Desencadeamento de cefaleia por odores foi referido por 62 (20,7%) migranosos; sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para migrânea foram 24,5%; 100%, 100% e 20%. Desencadeamento de cefaleia por odores esteve associado a maior intensidade, à duração da cefaleia, a vômitos e fonofobia (regressão logística). Maior frequência de crises, fonofobia e osmofobia associaram-se a maior impacto da cefaleia (regressão logística). Maior frequência e duração dos ataques de cefaleia e a osmofobia durante a crise estiveram associados a atendimento em emergência (regressão logística).

Conclusão: Osmofobia durante a crise de cefaleia, no período intercrítico e odores como desencadeantes de cefaleia são úteis no diagnóstico da migrânea, mas a ausência não descarta migrânea. A osmofobia na migrânea está associada a quadros mais graves.

Palavras-chave: cefaleia, migrânea, osmofobia, odores, crianças, cefaleia tipo tensional

Introdução

Cefaleia é o distúrbio neurológico mais frequente e o tipo de dor mais comum na faixa pediátrica (Goodman e Mcgrath, 1991). A prevalência de cefaleias nessa população é de 58,8%, de migrânea é de 7,7% e de cefaleia do tipo tensional (CTT), entre 10 a 33% (Abu-Arafeh *et al.*, 2010; Milde-Busch *et al.*, 2010). Estas cefaleias tem um impacto negativo na qualidade de vida e desempenho acadêmico nestes indivíduos (Rocha-Filho e Santos, 2014).

O diagnóstico correto das cefaleias nas crianças mais novas pode ser um desafio já que este é eminentemente clínico e depende da correta informação sobre os sintomas. Muitas vezes, alguns dados são aferidos na anamnese indiretamente, pelo comportamento da criança durante o ataque de cefaleia, como preferir lugares escuros e silenciosos (fotofobia e fonofobia) ou parar de brincar (piora da dor aos exercícios) (Arruda, 2007; Hershey *et al.*, 2007; Winner, 2008). A duração do ataque de migrânea é mais curto nas crianças (120 minutos) do que nos adultos (4 horas) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Isto limita ainda mais o poder de observação destes comportamentos, justificando em algumas ocasiões, o não preenchimento dos critérios diagnósticos para cada cefaleia na faixa pediátrica. Algumas dessas crianças também podem não preencher todos os critérios para o diagnóstico de migrânea pelo menor tempo de doença ao longo da vida (Arruda, 1995).

A presença de osmofobia, que é descrita como “aversão a odores que não necessariamente gerariam repulsa fora do período de cefaleia” (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of

Headache Disorders, 3rd edition, 2018), pode ser uma informação de grande auxílio para o correto diagnóstico das cefaleias. Esta queixa é rara nas cefaleias secundárias (Viaro *et al.*, 2009) e frequente entre os migranosos, tendo uma especificidade para migrânea em adultos que varia de 69% a 94%, uma sensibilidade de 23 a 86%, apresentando valor preditivo positivo (VPP) de 80% a 100% e um valor preditivo negativo (VPN) de 48% a 87% (Kelman, 2004b; Zanchin *et al.*, 2007; Corletto *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2012; Silva-Neto *et al.*, 2014a; Rocha-Filho *et al.*, 2015).

Até onde temos conhecimento, existem apenas sete estudos que avaliaram a osmofobia e cefaleias na faixa etária pediátrica (Raieli *et al.*, 2005; Corletto *et al.*, 2008; De Carlo *et al.*, 2010; De Carlo *et al.*, 2012; Ghandehari *et al.*, 2012; Bosetti *et al.*, 2015; Tarasco *et al.*, 2016). Dentre os estudos pesquisados, apenas um apresentou valores de sensibilidade (27,1%), especificidade (92%), VPP (82,3%) e VPN (44,8%) para o diagnóstico da migrânea em crianças e adolescents (Corletto *et al.*, 2008). Todos estes estudos foram conduzidos em serviços terciários para o tratamento de cefaleias, limitando sua capacidade de generalização, já que menos de 15% dos pacientes com cefaleia são levados a um especialista (Mortimer *et al.*, 1993). Nenhum desses estudos avaliou a “osmofobia intercrise” ou os odores como desencadeantes das cefaleias.

Odores podem desencadear crises de cefaleia numa população susceptível, a despeito de serem bem tolerados pela população em geral (Bell *et al.*, 1993; Saisu *et al.*, 2011). Isto também parece ser importante para o diagnóstico da migrânea. Odores podem deflagrar uma crise de cefaleia em minutos após exposição em adultos migranosos. Isto tem uma especificidade para o diagnóstico de migrânea de 100% e sensibilidade de 70% (Silva-Neto *et al.*, 2014b).

Este estudo tem como objetivos avaliar a utilidade da osmofobia durante o

ataque de cefaleia, da osmofobia no período intercrítico e do odor como desencadeantes dos episódios de cefaleia no diagnóstico da migrânea em crianças e adolescentes. Avaliamos também que características dos migranosos estão associadas à presença de osmofobia e ao odor como desencadeante da cefaleia e se a osmofobia está associada a uma maior gravidade de migrânea.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal.

Este estudo foi conduzido no ambulatório de pediatria geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, na cidade do Recife, Brasil. Este ambulatório faz atendimento de puericultura e de pacientes com doenças de média complexidade, geralmente provenientes da atenção primária, encaminhados por médicos de família.

Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerada a frequência geral de osmofobia de 14,3% e no grupo de migranosos de 34,5%(De Carlo *et al.*, 2010). Utilizando-se uma comparação entre proporções como desenho de estudo, nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, a amostra estimada foi de 44 crianças no grupo de cefaleia do tipo tensional (CTT) e 176 no grupo com migrânea, considerando uma razão de 1 caso de CTT para 4 casos de migrânea.

Pacientes que tinham entre seis e dezessete anos de idade, consecutivamente atendidos por diversas razões entre abril de 2017 e dezembro de 2018 foram perguntados sobre a ocorrência de algum episódio de cefaleia ao longo dos últimos 12 meses. Os pacientes que apresentaram pelo menos um ataque de cefaleia foram avaliados por neurologista com experiência no diagnóstico e tratamento das cefaleias e foram incluídos no estudo.

Foram utilizados:

1 - Questionário semiestruturado. Este questionário continha dados sociodemográficos, sobre as características da cefaleia, sobre o uso de medicações para cefaleias, sobre a presença de osmofobia durante a crise, de osmofobia no período intercrítico e ainda se odores desencadeavam crises de cefaleia e quais estariam mais implicados neste desencadeamento.

Foi pedido aos indivíduos que referiram que odores desencadeavam suas cefaleias que citassem que odores seriam estes (pesquisa espontânea, “odores espontâneos”). Depois disso, foi realizada uma pesquisa estimulada de odores através de uma lista de odores de diferentes categorias e foi perguntado se estes odores listados poderiam desencadear cefaleia. Esta lista de odores é semelhante à utilizada por Silva-Néto et al. para pacientes adultos (Silva-Neto *et al.*, 2014b).

2 - *Wong-Baker Faces Pain Rating Scale* para avaliar a intensidade das cefaleias. O escore desta escala varia entre 0 e 5 pontos. A intensidade foi como classificadas como leve (0 e 1); moderadas (2 a 3) e forte (4 e 5 pontos) (Baker e Wong, 1987; Claro, 1993; Rossatto e Angelo, 1999).

3 – A versão Brasileira do Questionário *Pediatric Migraine Disability Assessment Score* (PedMIDAS) para medir o impacto causado pela cefaleia na vida das crianças (Sampaio Rocha-Filho e Hershey, 2017). Quanto maior a pontuação nesta escala, maior o impacto da cefaleia na vida diária do indivíduo (Hershey *et al.*, 2001). Foi definido como “presença de impacto” uma pontuação maior que 10.

4 – A versão brasileira do *State-trait Anxiety Inventory* (STAI), escala de ansiedade-traço em crianças, para avaliar a presença de sintomas de ansiedade (Bouden *et al.*, 2000). Foi definido como “ansiedade” uma pontuação maior que 41 (Assumpção Junior e Resch,

2006).

5 - A versão brasileira do *Children's Depression Inventory* (CDI) (Gouveia, 1995) para avaliar a presença de sintomas de depressão. Pontuação maior que 17 foi definida como “depressão” (Kovacs, 1985).

Todos os instrumentos foram aplicados pelo entrevistador, que perguntou diretamente à criança ou adolescente, que respondia na presença de um acompanhante adulto responsável, ao qual cabia dirimir possíveis dúvidas das respostas.

A osmofobia durante a crise foi definida como “intolerância a odores que geralmente leva o indivíduo a evitá-los. Estes odores não são necessariamente desagradáveis quando o paciente não está com dor de cabeça”(Rocha-Filho *et al.*, 2015; Zanchin *et al.*, 2018).

A osmofobia intercrises foi definida como a intolerância a odores ocorre nos intervalos sem cefaleia (Snyder e Drummond, 1997; Demarquay *et al.*, 2006; Zanchin *et al.*, 2007; Demarquay *et al.*, 2008; Porta-Etessam *et al.*, 2009; De Carlo *et al.*, 2010; Sjostrand *et al.*, 2010).

As cefaleias foram classificadas de acordo com os critérios da 3ª edição da classificação internacional das cefaleias (ICHD3) em 2018(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). O exame físico dos pacientes ficou a cargo dos pediatras, de modo que nenhum exame físico ou exame de imagem foi realizado pelos pesquisadores.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando-se o programa STATA, versão 12.0. (Statacorp, 2011). Todos os testes estatísticos foram bicaudados com significância baseada em um

alpha de 0,05. Valores absolutos e percentuais, valores de médias, desvios-padrão (DP) e medianas estão inclusos na análise descritiva.

De acordo com Teste de *Kolmogorov-Smirnov para distribuição dos dados*, as médias das variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste *t* de *Student* (paramétrico) ou teste de *Mann-Whitney* (não paramétrico). A associação estatística de variáveis nominais foi realizada pelo teste do qui quadrado ou teste exato de Fisher (Kirkwood, 1988).

A sensibilidade foi calculada pela divisão do número de indivíduos com osmofobia e migrânea pela totalidade daqueles com migrânea diagnosticada (ICHD, itens 1.1 a 1.5), (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). A especificidade foi obtida dividindo-se o número de indivíduos sem osmofobia e sem migrânea pelo número total de entrevistados sem migrânea. O valor preditivo positivo (VPP) foi obtido ao se dividir o total de indivíduos com migrânea e osmofobia pelo número total daqueles com osmofobia. O valor preditivo negativo (VPN) é resultante da divisão do número dos indivíduos estudados sem migrânea e sem osmofobia pelo número total dos entrevistados sem osmofobia. A acurácia foi calculada através da soma entre os verdadeiramente positivos e negativos dividida pelo número total de indivíduos. O mesmo foi feito para “osmofobia no período intercrítico” e “cefaleias desencadeadas por odores”.

Modelos de regressão logística foram utilizados para estudar que características dos pacientes com migrânea estavam associados à “osmofobia durante o ataque de cefaleia”; à “osmofobia entre os ataque de cefaleia”; e “ao odor como desencadeante do ataque de cefaleia”. Variáveis para os quais o $p < 0,1$ foram inicialmente incluídas nos modelos. Permaneceram no modelo as variáveis com o $p < 0,10$.

Aspectos éticos

Foi assinado um termo de consentimento informado pelo responsável pela criança/adolescente bem como um termo de assentimento pela própria criança/adolescente, quando este tinha mais de 12 anos de idade. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 56638916.1.0000.5208).

Resultados

Trezentos e noventa e quatro crianças e adolescentes foram entrevistados. Trezentos indivíduos (76%) tiveram cefaleia nos 12 meses anteriores à entrevista e foram incluídos no estudo. A idade média foi de $11,2 \pm 3,0$, 33% tinham entre 6 a 9 anos, 32% entre 10 a 12 anos e 35% entre 13 a 17 anos; 51,3% eram do sexo feminino; a média do tempo de escolaridade foi de $5,8 \pm 2,9$ anos. A renda familiar foi de até R\$ 1164 (aproximadamente 290 dólares americanos) para 78,3% dos casos.

Nenhum dos indivíduos entrevistados teve hipótese diagnóstica de cefaleia secundária após sua consulta. Nenhum paciente usava medicações profiláticas para alguma cefaleia primária. Cento e trinta e cinco crianças conseguiram definir a idade de início da cefaleia, esta foi de $8,2 \pm 2,4$ anos e o tempo médio com história de cefaleia foi de $2,8 \pm 2,3$ anos. A frequência média de cefaleia nos últimos 3 meses foi de $7,1 \pm 8,3$ dias, mediana de 4 dias. A média de duração dos ataques de cefaleia foi de 175 ± 96 minutos. A intensidade da cefaleia foi leve em 8 (2,7%) pacientes; moderada em 154 (51,3%) e forte em 138 (46%). Quarenta e nove pacientes (16,3%) procuraram serviço de emergência devido a cefaleia nos 3 meses anteriores à entrevista.

O impacto médio da cefaleia medido através do PedMIDAS foi de $4,9 \pm 7,4$ dias, com mediana de 2. Em 41 (13,7%) pacientes, as cefaleias implicavam em algum grau de impacto nas suas vidas (PedMIDAS >10).

Seis pacientes (2%) tinham depressão e 65 (21,7%), ansiedade.

Duzentos e cinquenta e três (84,3%) tinham migrânea, 82 pacientes tinham migrânea sem aura, 89 com migrânea com aura, um com migrânea crônica e 81 com migrânea provável. Entre os pacientes com migrânea provável, 19 (23,45%) não preencheram critério para migrânea por terem tido menos de 5 crises na vida, 37 (45,7%) por terem tempo de crise menor do que 2 horas ou não conseguir definir este tempo.

Quarenta e sete pacientes tinham cefaleia tipo tensional (15,7%), 16 apresentaram cefaleia tensional episódica e 31 (10,33%) com cefaleia tensional provável. Dos que obtiveram diagnóstico de cefaleia tensional provável, 29 (93,5%) não preencheram critério para cefaleia tensional por terem apresentado menos de 10 crises na vida e dois, por terem tempo de crise menor do que 30 minutos.

Cento e trinta e sete pacientes (45,7%) tinham osmofobia durante os ataques de cefaleia, 2 (1,5%) destes tinham cefaleia tipo tensional provável e 135 (98,5%) eram migranosos (OR para migrânea: 27,7; IC 95%: 6,1-108,4; Chi-quadrado; $p < 0,001$). Cinquenta e dois (38,5%) tinham migrânea sem aura, 53 (39,1%), migrânea com aura, 29 (21,5%) migrânea provável e um tinha migrânea crônica. A sensibilidade da osmofobia para diagnóstico de migrânea foi de 53,4%; a especificidade foi de 95,8%, VPP de 98,5%, e VPN de 27,6% e acurácia de 60%.

A tabela 1 mostra a associação entre variáveis sócio-demográficas, características da migrânea e presença de osmofobia durante as crises entre os migranosos. Após o controle das variáveis de confusão, a osmofobia esteve significativamente associada à

cefaleia de maior intensidade, à maior duração das crises da cefaleia e a presença de vômitos durante o ataque de cefaleia .

Tabela 1: Avaliação da associação entre as características dos pacientes e da migrânea com osmofobia entre os migranosos.

Características	Com osmofobia (n = 135)	Sem osmofobia (n = 118)	OddsRatio (95% IC)	p-valor	OR _{Ajustada} (IC 95%)	p-valor corrigido
Faixa etária						
6-9 anos	41 (30,4%)	41 (34,7%)	1,0	-		
10-12 anos	41 (30,4%)	42 (35,6%)	0,98 (0,53 – 1,80)	0,938		
13-17 anos	53 (39,2%)	35 (29,7%)	1,51 (0,82 – 2,78)	0,181		
Sexo						
Masculino	61 (45,2%)	60 (50,8%)	1,0	-		
Feminino	74(54,8%)	58 (49,2%)	1,25 (0,76 - 2,06)	0,368		
Escolaridade (anos)^a	5,7 ± 2,7	6,1 ±2,9	0,96 (0,88 – 1,05)	0,335		
Frequência de cefaleia nos últimos 3 meses (dias)^a	9,3 ± 9,5	6,2 ±7,3	1,05 (1,01 – 1,09)	0,005 ^b		
Intensidade da cefaleia						
Leve/moderada	42 (31,1%)	74 (62,7%)	1,0	-		
Forte	93 (68,9%)	44 (37,3%)	3,72 (2,21-6,27)	<0,001 ^b	2,90 (1,63 – 5,15)	<0,001
Duração da cefaleia						
Até 2 horas	39 (36,1%)	45 (60,0%)	1,0	-		
De 2 a 4 horas	25 (23,2%)	22 (29,3%)	1,31 (0,64 – 2,68)	0,458	0,92 (0,42 – 2,00)	0,834
Mais de 4 horas	44 (40,7%)	8 (10,7%)	6,35 (2,67 – 15,1)	<0,001 ^b	5,73 (2,29 – 14,3)	<0,001
Sem informação	27	43	-	-		
Característica da cefaleia						
Dor pulsátil	132 (97,8%)	115 (97,5%)	1,15 (0,22-5,8)	0,867		
Piora aos esforços	129 (95,6%)	109 (92,4%)	1,77 (0,61-5,14)	0,284		
Dor Unilateral	119 (88,15%)	103 (87,3%)	1,08 (0,51-2,29)	0,835		
Náuseas	125 (92,6%)	101 (85,6%)	2,1 (0,92-4,79)	0,072		
Vômitos	52 (38,52%)	18 (15,25%)	3,48 (1,89-6,4)	<0,001 ^b	3,56 (1,83 – 6,96)	<0,001
Fotofobia	100 (74,1%)	71 (60,2%)	1,89 (1,11-3,22)	0,018 ^b		
Fonofobia	95 (70,4%)	60 (50,85%)	2,29 (1,37-3,85)	0,001 ^b		
Aura	53 (39,3%)	36 (30,5%)	1,47 (0,87-2,48)	0,149		
Ansiedade	41 (30,4%)	20 (16,95%)	2,14 (1,16-3,91)	0,013 ^b		
Depressão	3 (2,22%)	1 (0,85%)	2,66 (0,27-25,9)	0,381		

^a Média ± desvio padrão ^b Associação estatisticamente significativa (p<0,05)

Quarenta e dois (14%) pacientes tinham osmofobia entre os ataques de cefaleia, todos eram migranosos (Chi-quadrado; $p < 0,003$). Dezesete (40,5%) tinham migrânea sem aura, 18 (42,9%), migrânea com aura, 6 (14,3%), migrânea provável e um com migrânea crônica. A sensibilidade da osmofobia entre os ataques de cefaleia para diagnóstico de migrânea foi de 16,6%; a especificidade foi de 100%, o valor preditivo positivo foi de 100%, e o valor preditivo negativo foi de 18,2% e acurácia de 29,7%.

Sessenta e dois (20,7%) pacientes apontaram odores como sendo um desencadeador de seus ataques de cefaleia, todos eram migranosos (Chi-quadrado; $p < 0,001$). Vinte e três (37,1%) tinham migrânea sem aura, 28 (45,2%) migrânea com aura, 10 (16,1%) migrânea provável e um tinha migrânea crônica. Após a exposição ao odor, a cefaleia era desencadeada em “segundos” em 1 (1,6%) paciente, em “minutos” em 37 (59,7%) pacientes, em “horas” em 01 (1,6%) paciente e 23 (37,1%) pacientes não souberam informar o tempo.

A sensibilidade aos odores como sendo um desencadeador de seus ataques de cefaleia para diagnóstico de migrânea foi de 24,5%; a especificidade foi de 100%, VPP de 100%, e VPN de 20% e acurácia de 36,8%. Como quatro indivíduos não souberam apontar se odores seriam desencadeadores de cefaleia, estes foram excluídos deste cálculo.

A tabela 2 mostra a associação entre variáveis sócio-demográficas, características da migrânea e presença odores como desencadeador dos ataques de cefaleia entre os migranosos. Após o controle das variáveis de confusão, os odores como desencadeadores dos ataques de cefaleia estiveram significativamente associados à maior intensidade, à maior duração das crises da cefaleia, à vômitos e fonofobia durante o ataque de cefaleia.

Tabela 2: Avaliação da associação entre as características dos pacientes e da migrânea com odor desencadeando a cefaleia entre os migranosos

Características	Odor desencadeia a cefaleia (n=62)	Odor não desencadeia a cefaleia (n=191)	OddsRatio (95% IC)	p-valor	OR _{Ajustada} (IC 95%)	p-valor corrigido
Faixa etária						
6-9 anos	16 (25,8%)	66 (34,5%)	1,0	-		
10-12 anos	19 (30,7%)	64 (33,5%)	1,22 (0,58 – 2,59)	0,596		
13-17 anos	27 (43,5%)	61 (32,0%)	1,83 (0,90 – 3,71)	0,096		
Sexo						
Masculino	25 (40,3%)	96 (50,3%)	1,0	-		
Feminino	37 (59,7%)	95 (49,7%)	1,50 (0,84 - 2,67)	0,175		
Escolaridade (anos)^a	6,2 ± 2,7	5,8 ± 2,9	1,04 (0,94 – 1,15)	0,436		
Frequência de cefaleia nos últimos 3 meses (dias)^a	10,0 ± 10,2	7,2 ± 8,0	1,03 (1,00 – 1,07)	0,035 ^b		
Intensidade da cefaleia						
Leve/moderada	12 (19,3%)	104 (54,5%)	1,0	-		
Forte	50 (80,7%)	87 (45,5%)	4,98 (2,49 - 9,94)	<0,001 ^b	3,47 (1,64 – 7,35)	0,001
Duração da cefaleia						
Até 2 horas	14 (28,0%)	70 (52,6%)	1,0	-		
De 2 a 4 horas	10 (20,0%)	37 (27,8%)	1,35 (0,55 – 3,34)	0,514	0,85 (0,31 – 2,26)	0,739
Mais de 4 horas	26 (52,0%)	26 (19,6%)	5,00 (2,27 – 11,0)	<0,001 ^b	3,28 (1,37 – 7,86)	0,008
Sem informação	12	58	-	-		
Característica da cefaleia						
Dor pulsátil	62 (100%)	185 (96,9%)	Não calculado	0,158		
Piora aos esforços	60 (96,8%)	178 (93,2%)	2,19 (0,48 – 10,0)	0,299		
Dor Unilateral	59 (95,2%)	163 (86,9%)	3,37 (1,0 - 11,5)	0,040 ^b	3,05 (0,84 – 11,0)	0,089
Náuseas	60 (96,8%)	166 (85,6%)	4,51 (1,03 - 19,6)	0,029 ^b		
Vômitos	27 (43,5%)	43 (22,5%)	2,65 (1,45 - 4,86)	0,001 ^b	2,37 (1,19 – 4,74)	0,014
Fotofobia	49 (79,0%)	122 (63,9%)	2,13 (1,08 - 4,20)	0,026 ^b		
Fonofobia	50 (80,6%)	105 (55,0%)	3,41 (1,70 - 6,81)	<0,001 ^b	2,40 (1,08 – 5,32)	0,031
Osmofobia	62 (100%)	73 (38,2%)	Não calculado	<0,001 ^b		
Aura	28 (45,2%)	61 (31,9%)	1,75 (1,00 - 3,15)	0,058		
PEDMIDAS>10 pontos	15 (24,2%)	25 (13,1%)	2,12 (1,03 – 4,34)	0,037 ^b		
Ansiedade	20 (32,3%)	41 (21,5%)	1,74 (0,92 - 3,28)	0,084		
Depressão	1 (1,6%)	3 (1,6%)	1,02 (0,01 - 10,0)	0,981		

^a Média ± desvio padrão ^b Associação estatisticamente significativa (p<0,05)

PedMIDAS : *Pediatric Migraine Disability Assessment Score (escala de impacto da cefaleia no cotidiano do paciente)*

A tabela 3 mostra a frequência com que cada odor foi relatado como desencadeante da crise de migrânea. Os perfumes, produtos de culinária e produtos de limpeza foram os odores mais referidos entre os desencadeantes tanto espontaneamente quanto quando foi apresentado a lista de odores.

Tabela 3. Frequência de odores em relação aos 62 indivíduos que referiram episódios de dor de cabeça deflagrado por odores

Grupos odoríferos	Odores principais*		Total de odores	
	n	%	n	%
Perfumes	31	50	38	61,29
Sem especificação	27	43,54	34	54,83
Floral	2	3,22	2	3,22
Herbal	1	1,61	1	1,61
Amadeirado	1	1,61	1	1,61
Produtos de Limpeza	10	16,12	34	54,83
Álcool	2	3,22	7	11,29
Desinfetante	4	6,45	8	12,90
Odorizador de ambientes/veículos	2	3,22	2	3,22
Hipoclorito de sódio	2	3,22	13	20,96
Detergente	-	-	2	3,22
Amaciante de roupas	-	-	2	3,22
Derivados do petróleo	7	11,29	19	30,64
Gasolina	2	3,22	9	14,51
Tinta óleo	5	8,06	6	9,67
Querosene	-	-	2	3,22
Gás de cozinha	-	-	1	1,61
Óleo diesel	-	-	1	1,61
Produtos de culinária	11	17,74	29	46,77
Fritura em geral	7	11,29	16	25,80
Peixe	7**	11,29**	8	12,90
Camarão	1	1,61	1	1,61
Carne	1**	1,61**	1	1,61
Óleo de cozinha	-	-	1	1,61
Codimentos/temperos	-	-	2	3,22
Produtos de cosmética	-	-	1	1,61
Acetona	-	-	1	1,61
Odores fétidos	-	-	5	8,06
Carcaça de animal	-	-	1	1,61
Esgoto	-	-	2	3,22
Fezes de animais	-	-	2	3,22
Outros	3	4,83	33	53,22
Não souberam descrever	-	-	18	29,03
Fumaça	1	1,61	6	9,67
Fumaça de cigarro	-	-	4	6,45
Palmeira (vegetal local)	1	1,61	1	1,61
Hortelã (vegetal)	-	-	2	3,22
Flor (vegetal)	-	-	1	1,61
Madeira	1	1,61	1	1,61

Tabela 4 apresenta a relação entre variáveis sócio-demográficas, características da cefaleia e a presença de impacto da cefaleia na vida do indivíduo. Após o controle das variáveis de confusão, os com maior frequência de cefaleia, com fonofobia e osmofobia associados ao ataque da cefaleia tiveram significativamente maior impacto da cefaleia.

Tabela 4: Avaliação da associação entre as características dos pacientes e da migrânea com o impacto da migrânea.

Características	PedMIDAS > 10 (n = 40)	PedMIDAS <10 (n = 213)	OddsRatio (95% IC)	p-valor	OR _{Ajustada} (IC 95%)	p-valor
Faixa etária						
6-9 anos	8 (20,0%)	74 (34,7%)	1,0	-		
10-12 anos	9 (22,5%)	74 (34,7%)	1,12 (0,41 – 3,07)	0,818		
13-17 anos	23 (57,5%)	65 (30,6%)	3,27 (1,37 – 7,81)	0,008 ^b		
Sexo						
Masculino	10 (25%)	111 (52,1%)	1,0	-		
Feminino	30 (75%)	102 (47,9%)	3,26 (1,52 - 7,01)	0,002 ^b		
Escolaridade (anos)^a	6,7 ± 2,5	5,8 ± 2,9	1,12 (1,00 – 1,27)	0,052		
Frequência de cefaleia nos últimos 3 meses (dias)^a	20,8 ± 10,6	5,4 ± 5,5	1,27 (1,19 – 1,37)	<0,031 ^b	1,29 (1,19 – 1,40)	<0,001
Intensidade da cefaleia						
Leve/moderada	14 (35,0%)	102 (47,9%)	1,0	-		
Forte	26 (65,0%)	111 (52,1%)	1,71 (0,84 - 3,45)	0,136		
Duração da cefaleia						
Até 2 horas	17 (50,0%)	67 (45,0%)	1,0	-		
De 2 a 4 horas	3 (8,8%)	44 (29,5%)	0,27 (0,07 – 0,97)	0,045 ^b		
Mais de 4 horas	14 (41,2%)	38 (25,5%)	1,45 (0,64 – 3,27)	0,368		
Sem informação	6	64	-	-		
Característica da cefaleia						
Dor pulsátil	39 (97,5%)	208 (97,65%)	0,93 (0,1 - 8,24)	0,953		
Piora aos esforços	37 (92,5%)	201 (94,4%)	0,73 (0,2 - 2,73)	0,646		
Dor Unilateral	38 (95%)	184 (86,4%)	2,98 (0,7 - 13,1)	0,127		
Náuseas	34 (85%)	192 (90,1%)	0,62 (0,23 - 1,64)	0,334		
Vômitos	15 (37,5%)	55 (25,8%)	1,72 (0,85 - 3,50)	0,130		
Fotofobia	22 (55%)	149 (69,95%)	0,52 (0,26 - 1,04)	0,064		
Fonofobia	17 (42,5%)	138 (64,8%)	0,4 (0,20 - 0,80)	0,008	0,27 (0,09 – 0,82)	0,021
Osmofobia	28 (70,0%)	107 (50,2%)	2,31 (1,11 – 4,78)	0,021 ^b	4,65 (1,30 - 16,6)	0,018
Aura	24 (60,0%)	65 (30,5%)	3,41 (1,70 - 6,85)	<0,001 ^b	2,49 (0,93 – 6,71)	0,069
Ansiedade	10 (25%)	51 (24%)	1,06 (0,48-2,31)	0,886		
Depressão	1 (2,5%)	3 (1,4%)	1,79 (0,18-17,7)	0,611		

^a Média ± desvio padrão ^b Associação estatisticamente significativa (p<0,05) PedMIDAS: *Pediatric Migraine Disability Assessment Score* (escala de impacto da cefaleia no cotidiano do paciente)

A tabela 5 mostra a associação de dados sócio-demográficos e características da cefaleia com a procura dos migranosos por algum serviço de emergência. Após o controle das variáveis de confusão, a maior frequência e duração dos ataques de cefaleia e a osmofobia durante a dor estiveram significativamente associados à procura por serviço de emergência.

Tabela 5. Associação entre as características dos pacientes e a procura por serviço de emergência por causa da cefaleia nos três meses anteriores à entrevista entre os migranosos

Características	Emergência Sim (n = 48)	Emergência Não (n = 205)	OddsRatio (95% IC)	p-valor	OR _{Ajustada} (IC 95%)	p-valor
Faixa etária						
6-9 anos	11 (22,9%)	71 (34,6%)	1,0	-		
10-12 anos	18 (37,5%)	65 (31,7%)	1,79 (0,79 – 4,07)	0,166		
13-17 anos	19 (39,6%)	69 (33,7%)	1,78 (0,79 – 4,01)	0,166		
Sexo						
Masculino	20 (41,7%)	101 (49,3%)	1,0	-		
Feminino	28 (58,3%)	104 (50,7%)	1,36 (0,72 - 2,57)	0,344		
Escolaridade (anos)^a	6,2 ± 2,9	5,8 ± 2,8	1,05 (0,94 – 1,17)	0,367		
Frequência de cefaleia nos últimos 3 meses (dias)^a	15,5 ± 11,1	5,8 ± 2,8	1,12 (1,08 – 1,17)	<0,001 ^b	1,10 (1,05 – 1,15)	<0,001
Intensidade da cefaleia						
Leve/moderada	14 (29,2%)	102 (49,8%)	1,0	-		
Forte	34 (70,8%)	103 (50,2%)	2,40 (1,21 - 4,75)	0,011 ^b		
Duração da cefaleia						
Até 2 horas	26 (55,3%)	58 (42,7%)	1,0	-		
De 2 a 4 horas	6 (12,8%)	41 (30,1%)	0,33 (0,12 – 0,86)	0,024 ^b	0,30 (0,10 – 0,95)	0,041
Mais de 4 horas	15 (31,9%)	37 (27,2%)	0,90 (0,42 – 1,92)	0,795	0,42 (0,16 – 1,11)	0,081
Sem informação	1	69	-	-		
Característica da cefaleia						
Dor pulsátil	46 (95,8%)	201 (98,0%)	0,46 (0,08-2,57)	0,363		
Piora aos esforços	43 (89,6%)	195 (95,1%)	0,44 (0,15-1,35)	0,143		
Dor Unilateral	45 (93,75%)	177 (86,3%)	2,37 (0,69-8,1)	0,159		
Náuseas	41 (85,4%)	185 (90,2%)	0,63 (0,25-1,59)	0,329		
Vômitos	17 (35,4%)	53 (25,8%)	1,57 (0,80-3,07)	0,182		
Fotofobia	36 (75,0%)	135 (65,8%)	1,55 (0,76-3,17)	0,223		
Fonofobia	31 (64,6%)	124 (60,5%)	1,19 (0,61-2,29)	0,600		
Osmofobia	35 (72,9%)	100 (48,8%)	2,82 (1,41-5,65)	0,002 ^b	4,65 (1,81 - 12,0)	0,001
Aura	20 (41,7%)	69 (33,7%)	1,4 (0,74-2,67)	0,295		
Ansiedade	13 (27,1%)	48 (23,4%)	1,21 (0,59-2,48)	0,592		
Depressão	2 (4,2%)	2 (1,0%)	4,41 (0,6-32,15)	0,163		

^a Média ± desvio padrão ^b Associação estatisticamente significativa (p<0,05)

Discussão

Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia osmofobia em pacientes com cefaleia entre indivíduos atendidos por pediatras em centros não especializados em cefaleia. As cefaleias atendidas nesses locais, em geral são menos graves e mais próximas das cefaleias apresentadas pela população geral do que nos centros especializados. Oitenta e seis por cento das crianças que incluímos tinham cefaleias de baixo impacto, corroborando com a validade externa do nosso estudo.

Centros não especializados têm mais dificuldade de fazer o correto diagnóstico da migrânea (Vincent e De Carvalho, 1999) e nesse contexto, nossa suposição era de que presença de osmofobia e cefaleia desencadeada por odores poderia ser útil para o correto diagnóstico dos pacientes. Encontramos baixas sensibilidades e VPN, e altas especificidades e VPP para osmofobia durante o ataque de cefaleia e entre os ataques de cefaleia, e para o odor como desencadeante de cefaleia. Isso mostra que a presença desses sintomas ajuda no diagnóstico da migrânea, mas a ausência destes, não contribui para afastar essa doença. Esses resultados estão de acordo com os que foram encontrados em estudos feitos com adultos (Silva-Neto *et al.*, 2014a; Rocha-Filho *et al.*, 2015) e com crianças em centros terciários (Corletto *et al.*, 2008). A associação de migrânea e osmofobia também foi corroborada por outros estudos envolvendo crianças e adolescentes (Corletto *et al.*, 2008; De Carlo *et al.*, 2012; Ghandehari *et al.*, 2012; Bosetti *et al.*, 2015; Tarasco *et al.*, 2016).

Apenas dois indivíduos classificados como portadores de cefaleia tensional provável apresentaram osmofobia. Um estudo de coorte prospectivo demonstrou que a presença de osmofobia em crianças com diagnóstico de CTT é um possível marcador para o desenvolvimento de migrânea no futuro (De Carlo *et al.*, 2012). Um outro estudo envolvendo

adultos também demonstrou que a osmofobia é um marcador para o futuro diagnóstico definitivo de migrânea 5 anos após a primeira avaliação (Oguz Akarsu *et al.*, 2019).

Estudos apontaram para a migrânea como o transtorno de todo encéfalo, causado por disfunções no diencéfalo, notadamente o hipotálamo, e tronco encefálico, que alteram a percepção sensorial, incluindo a olfação. Tais disfunções gerariam excitabilidade incomum em outras regiões (Goadsby *et al.*, 2017). A hiperexcitabilidade do córtex piriforme pode ser um facilitador para ativação do sistema trigeminovascular em resposta a odores (Demarquay *et al.*, 2008). Outro estudo mostrou maior ativação da amígdala e córtices insulares, além da ponte rostral, durante a crise de migrânea em consequência a exposição olfativa (Stankewitz e May, 2011). Estas interações poderiam explicar a relação do desencadeamento e piora da cefaleia pela ativação do sistema trigeminovascular via tronco encefálico (Denuelle e Fabre, 2013).

Dentre os pacientes com migrânea em nosso estudo, aqueles que apresentaram cefaleia de maior intensidade e duração das crises e tinham vômitos tiveram significativamente mais osmofobia. No estudo de De Carlo, envolvendo crianças, também houve associação de osmofobia com ocorrência de vômitos (De Carlo *et al.*, 2010). Raieli e colaboradores estudaram pacientes pré-púberes e encontraram associação da osmofobia com maior intensidade da dor, quando em concomitância com alodínia (Raieli *et al.*, 2005). A hipersensibilidade central responsável por maior ativação trigeminovascular e pela recrudescência da náusea em vômitos, via ativação do tronco encefálico, depende de uma maior duração do evento migranoso sendo temporalmente mais vulnerável a odores (Lima *et al.*, 2011; Denuelle e Fabre, 2013; Lovati, Giani, Capiluppi, *et al.*, 2015; Lovati, Giani, Castoldi, *et al.*, 2015; Silva-Neto *et al.*, 2017)

Entre os odores mais relacionados à deflagração de crise de migrânea nos

participantes deste estudo, os perfumes (61,29%), produtos de limpeza (54,83%), produtos de culinária (46,77%) e derivados do petróleo (30,64%) foram citados mais frequentemente. A ordem destes odores conforme sua frequência na deflagração de crises foi semelhante à apresentada por Silva-Néto e colaboradores, em adultos, com a diferença de que naquele estudo derivados do petróleo estiveram à frente de produtos de culinária (Silva-Neto *et al.*, 2014b), possivelmente devido à esperada menor exposição de crianças aos derivados voláteis de petróleo. Outros estudos também apontaram perfume como um clássico desencadeador (Kelman, 2004a; Sjostrand *et al.*, 2010; Lima *et al.*, 2011).

A maior parte dos pacientes que tinham o odor como desencadeante das cefaleias referiam que a dor ocorria minutos após a exposição. Isto também ocorreu nos adultos (Silva-Neto *et al.*, 2014b). Não podemos afastar a possibilidade de que parte dos que referiram que o odor desencadeava suas cefaleias, na verdade tinham osmofobia na fase prodrômica da migração (Schulte *et al.*, 2015). De toda forma, isso não afasta a importância da informação obtida na anamnese de que “o odor desencadeia a cefaleia” para o diagnóstico da migração.

Um estudo experimental expôs indivíduos com diagnóstico de cefaleias primárias a um odor (essência floral) e comparou migranosos e não migranosos. Só os migranosos (35% destes) tiveram cefaleia após a exposição (Silva-Neto *et al.*, 2017). Este número é bem próximo dos 41% dos migranosos do nosso estudo que referiram que o odor desencadeava a cefaleia, reforçando a hipótese de que na maior parte das vezes o odor é realmente um desencadeante. Migranosos com hipersensibilidade olfativa têm maior ativação do sistema trigeminovascular, via ponte, após estimulação olfativa e isto poderia explicar a dor desencadeada por odores (Denuelle e Fabre, 2013).

Em nosso estudo, dor de forte intensidade, duração de mais de 4 horas, dor

unilateral, vômitos, e fonofobia foram significativamente associados à cefaleia ocasionada por exposição olfativa em migranosos. Não encontramos outro estudo que avaliasse que características dos migranosos estavam associados a maior chance de deflagração da dor por odores. É possível que quanto mais características migranosas o paciente usualmente tenha durante o seu ataque de migranêa, maior a chance de o paciente ter a cefaleia desencadeada por odores. No entanto, o odor também é capaz de deflagrar ataques de migrânea sem cefaleia, como por exemplo, apenas náuseas (Silva-Neto *et al.*, 2017). Nossos resultados sugerem que a presença de osmofobia, além de um possível marcador diagnóstico, pode também ser um marcador de gravidade da migrânea, estando associada a um maior impacto desta e a ida à emergência. Isso tem, ao nosso ver, uma implicação clínica importante. Um outro estudo mostrou que a presença de osmofobia estaria mais associada a um quadro clínico com mais sintomas e estes, mais intensos (Baldacci *et al.*, 2015), e outros estudos mostraram associação com transtornos neuropsiquiátricos, como ansiedade e depressão (Wang *et al.*, 2012; Rocha-Filho *et al.*, 2016). Osmofobia e alodínia estiveram relacionadas a um maior risco de suicídio em migranosos em um estudo (Park *et al.*, 2015) e ainda relacionadas a uma maior história de cefaleia na vida e maior frequência de crises (Lovati, Giani, Capiluppi, *et al.*, 2015; Lovati, Giani, Castoldi, *et al.*, 2015).

Este estudo tem algumas limitações. Por ser um estudo transversal e por não haver registro diário das crises de cefaleia dos indivíduos estudados, não tivemos capacidade de correlação temporal, podendo haver subestimação da ocorrência da osmofobia, havendo também a possibilidade de ser a osmofobia lembrada apenas em crises mais intensas e/ou duradouras. Indivíduos entrevistados ainda tiveram diferenças entre si quanto à idade e também ao estágio maturacional do sistema nervoso central, específico de cada fase de crescimento. Por esse motivo, tentamos controlar a idade nas análises. Alguns indivíduos não preencheram critérios, em grande parte por não apresentarem o tempo mínimo de

duração de crises. Em geral, tratavam-se de crianças cujos pais possuíam e administravam analgésicos que controlavam a dor. A amostra deste estudo foi de conveniência, sendo os indivíduos entrevistados em sequência, de acordo com o atendimento agendado no serviço em que foi realizada a pesquisa. Concluindo, encontramos em nossos resultados não apenas grande especificidade da osmofobia para o diagnóstico de migrânea, como a absoluta especificidade da osmofobia intercrises e do desencadeamento de ataque migranoso por exposição olfativa. Este estudo encontrou maior associação em migranosos entre aqueles com cefaleia de maior intensidade, duração de crise acima de quatro horas e ocorrência de vômitos com osmofobia. Também foi obtida forte associação de migrânea e crises de cefaleia desencadeadas por odores e com osmofobia intercrises. A osmofobia, foi associada a maior repercussão da migrânea na vida do paciente, como maior impacto em atividades diárias e associação com crises que motivam a procura por emergência. A osmofobia é um recurso acessível que mostra ser um dado de grande utilidade para diagnóstico e prognóstico da migrânea em crianças e adolescents, e assim direcionar um melhor tratamento e conseqüentemente, qualidade de vida desses pacientes.

Implicações Clínicas

- A osmofobia tem grande especificidade para migrânea
- Cefaleia desencadeada por odores é 100% específica para migrânea
- A osmofobia está associada a maior impacto da cefaleia na vida da criança e a maior busca por emergência
- A ausência de osmofobia, todavia, não exclui o diagnóstico de migrânea

Referências

1. Goodman JE and McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 1991; 46: 247-264. 1991/09/01.
2. Milde-Busch A, Heinrich S, Thomas S, et al. Quality of life in adolescents with headache: results from a population-based survey. *Cephalalgia* 2010; 30: 713-721. 2010/06/01. DOI: 10.1177/0333102409354389.
3. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1088-1097. 2010/09/30. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x.
4. Rocha-Filho PA and Santos PV. Headaches, quality of life, and academic performance in schoolchildren and adolescents. *Headache* 2014; 54: 1194-1202. 2014/06/06. DOI: 10.1111/head.12394.
5. Arruda. Anamnese da criança com cefaleia. In: Arruda and Guidetti (eds) *Cefaleias na infância e adolescência*. 1ª edição ed. Ribeirão Preto: Instituto Glia, 2007, pp.p. 21-32.
6. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, et al. Headaches. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(6): 663-669. 662.
7. Winner. Pediatric headache. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3):316-22.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211. 2018/01/26. DOI: 10.1177/0333102417738202.
9. Arruda MAS, J. G.; Ciciarelli, M. C.; Bordini, C. A.; Childhood Migraine: Diagnostic Problems. *Cephalalgia* 1995; 15(16_suppl): 82-82. DOI: 10.1177/0333102495015s1674
10. Viaro F, Maggioni F, Mampreso E, et al. Osmophobia in secondary headaches. *Eur J Neurol* 2009; 16: 96.
11. Rocha-Filho PA, Marques KS, Torres RC, et al. Osmophobia and Headaches in Primary Care: Prevalence, Associated Factors, and Importance in Diagnosing Migraine. *Headache* 2015; 55: 840-845. 2015/06/19. DOI: 10.1111/head.12577.
12. Wang YF, Fuh JL, Chen SP, et al. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. *Cephalalgia* 2012; 32: 1180-1188. 2012/10/06. DOI: 10.1177/0333102412461401.
13. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia* 2004; 24: 940-946. 2004/10/16. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00766.x.
14. Zanchin G, Dainese F, Trucco M, et al. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1061-1068. 2007/08/08. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01421.x.

15. Silva-Neto RP, Peres MF and Valenca MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci* 2014; 339: 118-122. 2014/02/25. DOI: 10.1016/j.jns.2014.01.040.
16. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, et al. Osmophobia in juvenile primary headaches. *Cephalalgia* 2008; 28: 825-831. 2008/05/24. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01589.x.
17. Bosetti FM, Rossi R, Repici M, et al. P069. Osmophobia in children with headache. *J Headache Pain* 2015; 16: A76. 2017/01/31. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A76.
18. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E, et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2010; 30: 1486-1494. 2010/10/27. DOI: 10.1177/0333102410362928.
19. De Carlo D, Toldo I, Dal Zotto L, et al. Osmophobia as an early marker of migraine: a follow-up study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2012; 32: 401-406. 2012/03/13. DOI: 10.1177/0333102412438975.
20. Ghandehari K, Ashrafzadeh F, Mood ZI, et al. Development and validation of the Asian Migraine Criteria (AMC). *J Clin Neurosci* 2012; 19: 224-228. 2012/01/26. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.05.019.
21. Raieli V, Pandolfi E, La Vecchia M, et al. The prevalence of allodynia, osmophobia and red ear syndrome in the juvenile headache: preliminary data. *J Headache Pain* 2005; 6: 271-273. 2005/12/20. DOI: 10.1007/s10194-005-0205-y.
22. Tarasco V, Grasso G, Versace A, et al. Epidemiological and clinical features of migraine in the pediatric population of Northern Italy. *Cephalalgia* 2016; 36: 510-517. 2015/08/06. DOI: 10.1177/0333102415598758.
23. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, et al. The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache* 1993; 33: 427-431. 1993/09/01.
24. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, et al. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011; 31: 1023-1028. 2011/06/02. DOI: 10.1177/0333102411410612.
25. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, et al. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 1993; 48: 6-13. 1993/01/01. DOI: 10.1080/00039896.1993.9938387.
26. Silva-Neto RP, Peres MF and Valenca MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia* 2014; 34: 14-21. 2013/07/09. DOI: 10.1177/0333102413495969.
27. Baker CM and Wong DL. Q.U.E.S.T.: a process of pain assessment in children (continuing education credit). *Orthop Nurs* 1987; 6: 11-21. 1987/01/01.
28. Rossatto LM and Angelo M. Utilizando instrumentos para avaliação da percepção de dor em pré-escolares face a procedimento doloroso. *Revista da escola de enfermagem da USP* 1999; 33: 236 - 249.

29. CLARO MTV, Edna Paciencia. Escala de faces para avaliação da dor em crianças - etapa preliminar. *Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto* 1993.
30. Sampaio Rocha-Filho PA and Hershey AD. Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS): Translation Into Brazilian Portuguese and Cross-Cultural Adaptation. *Headache* 2017; 57: 1409-1415. 2017/07/29. DOI: 10.1111/head.13159.
31. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001; 57: 2034-2039. 2001/12/12.
32. Bouden A, Halayem MB and Fakhfakh R. Étude préliminaire de validation d'une échelle d'anxiété-trait chez l'enfant. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2000; 50(2): 25-30.
33. ASSUMPÇÃO JUNIOR FB and RESCH CR. Escala de avaliação da ansiedade-traço infantil - um estudo de sensibilidade e especificidade. *Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal, Rio de Janeiro* 2006; 100: 19-25. mar. 2006.
34. Gouveia VV. Inventário de depressão infantil - CDI: Estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1995: 345-349.
35. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 995-998. 1985/01/01.
36. Zanchin G, Fuccaro M, Battistella P, et al. A lost track in ICHD 3 beta: A comprehensive review on osmophobia. *Cephalalgia* 2018; 38: 340-352. 2016/12/06. DOI: 10.1177/0333102416678390.
37. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, et al. Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26: 1123-1130. 2006/08/22. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01174.x.
38. Demarquay G, Royet JP, Mick G, et al. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: a H(2)(15)O-PET study. *Cephalalgia* 2008; 28: 1069-1080. 2008/08/30. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01672.x.
39. Porta-Etessam J, Casanova I, Garcia-Cobos R, et al. [Osmophobia analysis in primary headache]. *Neurologia* 2009; 24: 315-317. 2009/07/31.
40. Sjostrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, et al. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 244-251. 2010/05/22. DOI: 10.1007/s11916-010-0109-7.
41. Snyder RD and Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 729-732. 1997/12/17. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1707729.x.
42. StataCorp. STATA. 12.0 ed.: College Station, 2011.
43. Kirkwood B. *Essentials of Medical Statistics*. London: Blackwell Scientific Publications, 1988.
44. Vincent MB and de Carvalho JJ. Primary headache care delivery by nonspecialists in Brazil. Brazilian Headache Care Cooperative Group. *Cephalalgia* 1999; 19: 520-524. 1999/07/14. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1999.019005520.x.

45. Oguz Akarsu E, Baykan B, Ertas M, et al. The persistence versus interchangeability of migraine and tension-type headaches in a 5-year population-based validated survey. *Cephalalgia* 2019; 333102419852359. 2019/06/05. DOI: 10.1177/0333102419852359.
46. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553-622. 2017/02/10. DOI: 10.1152/physrev.00034.2015.
47. Stankewitz A and May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 2011; 77: 476-482. 2011/07/22. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318227e4a8.
48. Denuelle M and Fabre N. Functional neuroimaging of migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169: 380-389. 2013/04/23. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.02.002.
49. Silva-Neto RP, Rodrigues AB, Cavalcante DC, et al. May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches? *Cephalalgia* 2017; 37: 20-28. 2016/03/01. DOI: 10.1177/0333102416636098.
50. Lima AM, Sapienza GB, Giraud Vde O, et al. Odors as triggering and worsening factors for migraine in men. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 324-327. 2011/06/01.
51. Lovati C, Giani L, Capiluppi E, et al. O067. Osmophobia in allodynic migraine: role of frequency of attacks and headache duration. *J Headache Pain* 2015; 16: A104. 2017/01/31. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A104.
52. Lovati C, Giani L, Castoldi D, et al. Osmophobia in allodynic migraineurs: cause or consequence of central sensitization? *Neurol Sci* 2015; 36 Suppl 1: 145-147. 2015/05/29. DOI: 10.1007/s10072-015-2141-1.
53. Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache* 2004; 44: 1019-1023. 2004/11/18. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2004.04197.x.
54. Schulte LH, Jurgens TP and May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J Headache Pain* 2015; 16: 14. 2015/04/24. DOI: 10.1186/s10194-015-0495-7.
55. Baldacci F, Lucchesi C, Ulivi M, et al. Clinical features associated with ictal osmophobia in migraine. *Neurol Sci* 2015; 36: 43-46. 2014/07/30. DOI: 10.1007/s10072-014-1903-5.
56. Rocha-Filho PA, Marques KS, Torres RC, et al. Migraine, Osmophobia, and Anxiety. *Pain Med* 2016; 17: 776-780. 2016/01/28. DOI: 10.1093/pm/pnv071.
57. Park SP, Seo JG and Lee WK. Osmophobia and allodynia are critical factors for suicidality in patients with migraine. *J Headache Pain* 2015; 16: 529. 2015/05/15. DOI: 10.1186/s10194-015-0529-1.

8 CONCLUSÕES

- A osmofobia teve prevalência de 45,7% dos indivíduos estudados e de 53,35% entre migranosos
- A sensibilidade da osmofobia para diagnóstico de migrânea foi de 53,4%, mas teve alta especificidade, de 95,8%. A especificidade chega a 100% para episódios de cefaleia desencadeados por odores(osmofobia-gatilho) e para a presença de osmofobia intercrises. Este dado mostra o grande valor diagnóstico da osmofobia para migrânea, embora não descarte o diagnóstico em sua ausência.
- 24,5% dos migranosos referiram dor após exposição olfativa. Apesar, de na análise bivariada, apresentar relação com impacto em vida diária, após correção em análise multivariada a associação não foi mantida.
- A osmofobia esteve significativamente associada à cefaleia de maior intensidade, à maior duração das crises da cefaleia e a presença de vômitos durante o ataque de cefaleia, sugerindo ser marcador de gravidade em migranosos. Os dados apontam maior gravidade do quadro de migrânea entre aqueles que tem osmofobia intercrises e cefaleia desencadeada por odores.
- Os perfumes, produtos de culinária e produtos de limpeza foram os odores mais referidos entre os desencadeantes tanto espontaneamente quanto quando foi apresentado a lista de odores.
- Apesar de a ansiedade ter associação ($p = 0,013$) em análise bivariada, os dados obtidos nessa pesquisa, em análise multivariada, não mostraram associação estatisticamente significativa com ansiedade e depressão.
- Por ser um dado de anamnese, a osmofobia torna-se um acessível e valioso instrumento que pode ajudar no diagnóstico de migrânea em qualquer nível de atenção à saúde

REFERÊNCIAS

3D4MEDICAL.COM, L. **Complete Anatomy for MAC**. MOORE, J. Dublin: 3D4Medical 2019.

ABORL-CCF, A. B. D. O. E. C. C.-F.-. Histologia e fisiologia da mucosa nasossinusal e olfação. In: (Ed.). **Tratado de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvicofacial da ABORL-CCF**: Elsevier Editora Ltda., 2017. p.1000. ISBN 9788535289039.

ABU-ARAFEH, I. et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. **Dev Med Child Neurol**, v. 52, n. 12, p. 1088-97, Dec 2010. ISSN 1469-8749 (Electronic) 0012-1622 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875042> >.

ADIPIETRO, K. A.; MAINLAND, J. D.; MATSUNAMI, H. Functional evolution of mammalian odorant receptors. **PLoS Genet**, v. 8, n. 7, p. e1002821, 2012. ISSN 1553-7404 (Electronic) 1553-7390 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807691> >.

AKTURK, T. et al. Olfactory bulb atrophy in migraine patients. **Neurol Sci**, v. 40, n. 1, p. 127-132, Jan 2019. ISSN 1590-3478 (Electronic) 1590-1874 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280362> >.

ALBUQUERQUE, R. P. et al. An epidemiologic study of headaches in Brazilian schoolchildren with a focus on pain frequency. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 67, n. 3B, p. 798-803, Sep 2009. ISSN 1678-4227 (Electronic) 0004-282X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838506> >.

ALSTADHAUG, K. B. Migraine and the hypothalamus. **Cephalalgia**, v. 29, n. 8, p. 809-17, Aug 2009. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604254> >.

ANTTILA, P. Tension-type headache in childhood and adolescence. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 3, p. 268-74, Mar 2006. ISSN 1474-4422 (Print) 1474-4422 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488382> >.

ARRUDA. Anamnese da criança com cefaleia. In: ARRUDA e GUIDETTI (Ed.). **Cefaleias na infância e adolescência**. 1ª edição. Ribeirão Preto: Instituto Glia, 2007. p.p. 21-32.

ARRUDA, M. A. S., J. G.; CICIARELLI, M. C.; BORDINI, C. A.; Childhood Migraine: Diagnostic Problems. **Cephalalgia**, v. 15(16_suppl), p. 82–82., 1995.

ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B.; RESCH, C. R. Escala de avaliação da ansiedade-traço infantil - um estudo de sensibilidade e especificidade. . **Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal, Rio de Janeiro.**, v. 100, p. 19-25, 2006.

AURORA, S. K. et al. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. **Headache**, v. 45, n. 5, p. 546-52, May 2005. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953273> >.

BAKER, C. M.; WONG, D. L. Q.U.E.S.T.: a process of pain assessment in children (continuing education credit). **Orthop Nurs**, v. 6, n. 1, p. 11-21, Jan-Feb 1987. ISSN 0744-6020 (Print) 0744-6020 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3644216> >.

BALDACCI, F. et al. Clinical features associated with ictal osmophobia in migraine. **Neurol Sci**, v. 36, n. 1, p. 43-6, Jan 2015. ISSN 1590-3478 (Electronic)1590-1874 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070382> >.

BAREA, L. M.; FIALHO, D. B. **Cefaléia na Infância e na Adolescência**. 3. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. ISBN 978-85-277-2248-3.

BAREA, L. M.; TANNHAUSER, M.; ROTTA, M. T. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of Southern Brazil. **Cephalalgia**, v. 16 (8), p. 545-549, 1996.

BATTISTELLA, P. A. et al. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. **Cephalalgia**, v. 26, n. 2, p. 162-71, Feb 2006. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426271> >.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 9780781760034. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=75NgwLzueikC> >.

BELL, I. R. et al. 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. ISSN 0013-9351 (Print)0013-9351 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674484> >.

BELL, I. R. et al. 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. ISSN 0003-9896 (Print)0003-9896 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680851> >.

BIGAL, M. E. et al. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. **Neurology**, v. 63, n. 5, p. 843-7, Sep 14 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365134> >.

BIGAL, M. E. et al. Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history. **Neurology**, v. 69, n. 1, p. 16-25, Jul 3 2007. ISSN 1526-632X (Electronic)0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606878> >.

BILLE, B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and encephalographic comparasion between children with migraine and matched controls. **Acta paediatric** v. 36, p. 1-151, 1962.

BOSETTI, F. M. et al. P069. Osmophobia in children with headache. **J Headache Pain**, v. 16, n. Suppl 1, p. A76, Dec 2015. ISSN 1129-2377 (Electronic)1129-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28132312> >.

BOUDEN, A.; HALAYEM, M. B.; FAKHFAKH, R. Étude préliminaire de validation d'une échelle d'anxiété-trait chez l'enfant. **Neuropsychiatr Enfance Adolesc**, v. 50(2), p. 25-30, 2000.

BUCK, L.; AXEL, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. **Cell**, v. 65, n. 1, p. 175-87, Apr 5 1991. ISSN 0092-8674 (Print)0092-8674 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1840504> >.

BUSHDID, C. et al. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. **Science**, v. 343, n. 6177, p. 1370-2, Mar 21 2014. ISSN 1095-9203 (Electronic)0036-8075 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24653035> >.

CARTER, R. et al. **The Human Brain Book**. London: Dorling Kindersley Limited, 2009. ISBN 9781405341295.

CLARO, M. T. V., EDNA PACIENCIA. Escala de faces para avaliacao da dor em crianças - etapa preliminar. **Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto**, 1993.

COPPOLA, G.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? **Cephalalgia**, v. 27, n. 12, p. 1427-39, Dec 2007. ISSN 1468-2982 (Electronic)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034686> >.

CORLETTO, E. et al. Osmophobia in juvenile primary headaches. **Cephalalgia**, v. 28, n. 8, p. 825-31, Aug 2008. ISSN 1468-2982 (Electronic)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498394> >.

COUTINHO, M. P. L.; CAROLINO, Z. C. G.; MEDEIROS, E. D. Inventário de Depressão Infantil (CDI): Evidências de Validade de Constructo e Consistência Interna. **Avaliação Psicológica**, v. 7(3), p. 291-300, 2008.

CULLEN, M. R. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. **Occup Med**, v. 2, n. 4, p. 655-61, Oct-Dec 1987. ISSN 0885-114X (Print)0885-114X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3313760> >.

DALESSIO, D. J. On migraine headache: serotonin and serotonin antagonism. **JAMA**, v. 181, p. 318-21, Jul 28 1962. ISSN 0098-7484 (Print)0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13883200> >.

DE AQUINO, R. S. L.; FRANCO, D. A.; LOPES, O. G. P. C. **HISTORIA DAS SOCIEDADES: Das comunidades primitivas às sociedades Medievais**. Rio de Janeiro: 2013. 624 ISBN 9788521509752.

DE CARLO, D. et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. **Cephalalgia**, v. 30, n. 12, p. 1486-94, Dec 2010. ISSN 1468-2982 (Electronic)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974611> >.

DE CARLO, D. et al. Osmophobia as an early marker of migraine: a follow-up study in juvenile patients. **Cephalalgia**, v. 32, n. 5, p. 401-6, Apr 2012. ISSN 1468-2982 (Electronic)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407655> >.

DE TOMMASO, M. et al. Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. **Clin Neurophysiol**, v. 116, n. 6, p. 1254-64, Jun 2005. ISSN 1388-2457 (Print)1388-2457 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978487> >.

DEEMS, D. A. et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 117, n. 5, p. 519-28, May 1991. ISSN 0886-4470 (Print)0886-4470 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2021470> >.

DEMARQUAY, G.; MAUGUIERE, F. Central Nervous System Underpinnings of Sensory Hypersensitivity in Migraine: Insights from Neuroimaging and Electrophysiological Studies. **Headache**, v. 56, n. 9, p. 1418-1438, Oct 2016. ISSN 1526-4610 (Electronic)0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350583> >.

DEMARQUAY, G. et al. Rating of olfactory judgements in migraine patients. **Cephalalgia**, v. 26, n. 9, p. 1123-30, Sep 2006. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919063> >.

DEMARQUAY, G. et al. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: a H(2)(15)O-PET study. **Cephalalgia**, v. 28, n. 10, p. 1069-80, Oct 2008. ISSN 1468-2982 (Electronic)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727640> >.

DENUELLE, M.; FABRE, N. Functional neuroimaging of migraine. **Rev Neurol (Paris)**, v. 169, n. 5, p. 380-9, May 2013. ISSN 0035-3787 (Print)0035-3787 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602115> >.

DENUELLE, M. et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. **Headache**, v. 47, n. 10, p. 1418-26, Nov-Dec 2007. ISSN 0017-8748 (Print)0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18052951> >.

DOTY, R. Intranasal trigeminal chemoreception: anatomy, physiology, and psychophysics. In: DOTY, R. (Ed.). **Handbook of olfaction and gustation**. New York: Marcel Dekker, 1995. p.821-33.

FERRARI, M. D. Biochemistry of migraine. **Pathol Biol (Paris)**, v. 40, n. 4, p. 287-92, Apr 1992. ISSN 0369-8114 (Print) 0369-8114 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1379706> >.

FIRENZE, C. et al. Somatosensory-evoked potential study in headache patients. **Cephalalgia**, v. 8, n. 3, p. 157-62, Sep 1988. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3197095> >.

GASSMANN, J. et al. Sex-specific predictor analyses for the incidence of recurrent headaches in German schoolchildren. **Psychosoc Med**, v. 9, p. Doc03, 2012. ISSN 1860-5214 (Electronic) 1860-5214 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879857> >.

GAWEL, M.; CONNOLLY, J. F.; ROSE, F. C. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. **Headache**, v. 23, n. 2, p. 49-52, Mar 1983. ISSN 0017-8748 (Print)0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6853153> >.

GENIZI, J.; SRUGO, I.; KEREM, N. C. The cross- ethnic variations in the prevalence of headache and other somatic complaints among adolescents in Northern Israel. **J Headache Pain**, v. 14, p. 21, Mar 4 2013. ISSN 1129-2377 (Electronic) 1129-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566020> >.

GHANDEHARI, K. et al. Development and validation of the Asian Migraine Criteria (AMC). **J Clin Neurosci**, v. 19, n. 2, p. 224-8, Feb 2012. ISSN 1532-2653 (Electronic) 0967-5868 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273118> >.

GOADSBY, P. J. et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. **Physiol Rev**, v. 97, n. 2, p. 553-622, Apr 2017. ISSN 1522-1210 (Electronic)0031-9333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179394> >.

GOODMAN, J. E.; MCGRATH, P. J. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. **Pain**, v. 46, n. 3, p. 247-64, Sep 1991. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1758709> >.

GORAYEB, M. A.; GORAYEB, R. [Association between headache and anxiety disorders indicators in a school sample from Ribeirao Preto, Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60, n. 3-B, p. 764-8, Sep 2002. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364946> >.

GOUVEIA, V. V. Inventário de depressão infantil - CDI: Estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, p. 345-349, 1995.

GROSSER, K. et al. Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. **Cephalalgia**, v. 20, n. 7, p. 621-31, Sep 2000. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11128819> >.

GUIDETTI, V.; GALLI, F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. **Cephalalgia**, v. 18, n. 7, p. 449-54, Sep 1998. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9793696> >.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1-211, Jan 2018. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368949> >.

HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. **Cephalalgia**, v. 24 Suppl 1, p. 9-160, 2004. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14979299> >.

HEISER, C. et al. Loss of olfactory function after exposure to barbituric acid. **Auris Nasus Larynx**, v. 37, n. 1, p. 103-5, Feb 2010. ISSN 1879-1476 (Electronic) 0385-8146 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423247> >.

HERSHEY, A. D. et al. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. **Neurology**, v. 57, n. 11, p. 2034-9, Dec 11 2001. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739822> >.

HERSHEY, A. D. et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. **Headache**, v. 45, n. 10, p. 1288-97, Nov-Dec 2005. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16324160> >.

HERSHEY, A. D. et al. Headaches. **Curr Opin Pediatr.** , v. 19(6), p. 663-9. 2, 2007.

HONG, Y. J. K., M.S.; LEE K.Y.; SIM, C.S. . Clinical characteristics of primary headache according to age in children and adolescents. **J Korean Child Neurol Soc**, p. 264-74, 2010.

HUDRY, J. et al. Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. **Chem Senses**, v. 27, n. 5, p. 407-16, Jun 2002. ISSN 0379-864X (Print) 0379-864X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052777> >.

HUDRY, J. et al. Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease. **Chem Senses**, v. 28, n. 6, p. 537-43, Jul 2003. ISSN 0379-864X (Print)0379-864X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907591> >.

JACOBS, B. L.; AZMITIA, E. C. Structure and function of the brain serotonin system. **Physiol Rev**, v. 72, n. 1, p. 165-229, Jan 1992. ISSN 0031-9333 (Print) 0031-9333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1731370> >.

JUANG, K. D. et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. **Headache**, v. 40, n. 10, p. 818-23, Nov-Dec 2000. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135026> >.

KANDEL, E. R. et al. **Principles of Neural Science, Fifth Edition**. McGraw-Hill Education, 2013. ISBN 9780071390118. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=s64z-LdAIsEC> >.

KATZ, S. H. et al. **Intensities of odors and irritating effects of warning agents for inflammable and poisonous gases**. U.S. Govt. print. off., 1930. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=2sa5iHvSJRAC> >.

KELMAN, L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. **Headache**, v. 44, n. 10, p. 1019-23, Nov-Dec 2004a. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546266> >.

_____. 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 2004b. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482356> >.

KELMAN, L.; TANIS, D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. **Cephalalgia**, v. 26, n. 5, p. 548-53, May 2006. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674763> >.

KIENBACHER, C. et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. **Cephalalgia**, v. 26, n. 7, p. 820-30, Jul 2006. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776697> >.

KIRKWOOD, B. **Essentials of Medical Statistics**. London: Blackwell Scientific Publications, 1988.

KOVACS, M. The Children's Depression, Inventory (CDI). **Psychopharmacol Bull**, v. 21, n. 4, p. 995-8, 1985. ISSN 0048-5764 (Print) 0048-5764 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4089116> >.

LANG, E. et al. Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine--a magnetoencephalographic study. **Brain**, v. 127, n. Pt 11, p. 2459-69, Nov 2004. ISSN 1460-2156 (Electronic) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15471903> >.

LAPID, H. et al. Odorant concentration dependence in electroolfactograms recorded from the human olfactory epithelium. **J Neurophysiol**, v. 102, n. 4, p. 2121-30, Oct 2009. ISSN 1522-1598 (Electronic) 0022-3077 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657081> >.

LATEEF, T. M. et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. **J Child Neurol**, v. 24, n. 5, p. 536-43, May 2009. ISSN 1708-8283 (Electronic) 0883-0738 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406755> >.

LEWIS, D. W. Toward the definition of childhood migraine. **Curr Opin Pediatr**, v. 16, n. 6, p. 628-36, Dec 2004. ISSN 1040-8703 (Print) 1040-8703 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548924> >.

LIMA, A. M. et al. Odors as triggering and worsening factors for migraine in men. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 2B, p. 324-7, 2011. ISSN 1678-4227 (Electronic) 0004-282X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625759> >.

LIMA, A. S. et al. Prevalence of headache and its interference in the activities of daily living in female adolescent students. **Rev Paul Pediatr**, v. 32, n. 2, p. 256-61, Jun 2014. ISSN 1984-0462 (Electronic) 0103-0582 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119759> >.

LIMA, M. M. et al. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for migraine in children and adolescents. **Cephalalgia**, v. 25, n. 11, p. 1042-7, Nov 2005. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16232155> >.

LOVATI, C. et al. O067. Osmophobia in allodynic migraine: role of frequency of attacks and headache duration. **J Headache Pain**, v. 16, n. Suppl 1, p. A104, Dec 2015. ISSN 1129-2377 (Electronic)1129-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28132284> >.

LOVATI, C. et al. Osmophobia in allodynic migraineurs: cause or consequence of central sensitization? **Neurol Sci**, v. 36 Suppl 1, p. 145-7, May 2015. ISSN 1590-3478 (Electronic)1590-1874 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017531> >.

MACHADO, A. **Campos de Castilla**. Editorial Literanda, 2012. 168 ISBN 9788437624822. Disponível em: < [https://www.guao.org/sites/default/files/biblioteca/Campos de Castilla.pdf](https://www.guao.org/sites/default/files/biblioteca/Campos%20de%20Castilla.pdf) >.

MAIN, A.; DOWSON, A.; GROSS, M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. **Headache**, v. 37, n. 8, p. 492-5, Sep 1997. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9329231> >.

MALNIC, B. et al. Combinatorial receptor codes for odors. **Cell**, v. 96, n. 5, p. 713-23, Mar 5 1999. ISSN 0092-8674 (Print) 0092-8674 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089886> >.

MARLOWE, N. Somatosensory evoked potentials and headache: a further examination of the central theory. **J Psychosom Res**, v. 39, n. 2, p. 119-31, Feb 1995. ISSN 0022-3999 (Print) 0022-3999 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595870> >.

MILDE-BUSCH, A. et al. Quality of life in adolescents with headache: results from a population-based survey. **Cephalalgia**, v. 30, n. 6, p. 713-21, Jun 2010. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511211> >.

MOBERG, P. J. et al. Impairment of odor hedonics in men with schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 10, p. 1784-9, Oct 2003. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514491> >.

MOREIRA, J. S.; PAES, V. O sentido da olfação. In: (Ed.). **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, v.3, 2003. cap. 20, p.181-198.

MORTIMER, M. J. et al. The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. **Headache**, v. 33, n. 8, p. 427-31, Sep 1993. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262782> >.

MULLENERS, W. M. et al. Self-reported photophobic symptoms in migraineurs and controls are reliable and predict diagnostic category accurately. **Headache**, v. 41, n. 1, p. 31-9, Jan 2001. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168601> >.

NAGAYAMA, S.; HOMMA, R.; IMAMURA, F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. **Front Neural Circuits**, v. 8, p. 98, 2014. ISSN 1662-5110 (Electronic) 1662-5110 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232305> >.

NEI, M.; NIIMURA, Y.; NOZAWA, M. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. **Nat Rev Genet**, v. 9, n. 12, p. 951-63, Dec 2008. ISSN 1471-0064 (Electronic) 1471-0056 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002141> >.

NORDIN, S. et al. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. **Chem Senses**, v. 29, n. 5, p. 391-402, Jun 2004. ISSN 0379-864X (Print) 0379-864X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201206> >.

OGUZ AKARSU, E. et al. The persistence versus interchangeability of migraine and tension-type headaches in a 5-year population-based validated survey. **Cephalalgia**, p. 333102419852359, Jun 4 2019. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31161955> >.

OLIVEIRA, M. F.; SPECIALI, J. G. Cefaléia crônica diária: Conceitos e tratamentos. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 35, p. 455-463, 2002.

PARK, S. P.; SEO, J. G.; LEE, W. K. Osmophobia and allodynia are critical factors for suicidality in patients with migraine. **J Headache Pain**, v. 16, p. 529, 2015. ISSN 1129-2377 (Electronic) 1129-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968102> >.

PERES, M. F. et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 71, n. 6, p. 747-51, Dec 2001. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723194> >.

PORTA-ETESSAM, J. et al. [Osmophobia analysis in primary headache]. **Neurologia**, v. 24, n. 5, p. 315-7, Jun 2009. ISSN 0213-4853 (Print) 0213-4853 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642034> >.

POWERS, S. W. et al. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. **Pediatrics**, v. 112, n. 1 Pt 1, p. e1-5, Jul 2003. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837897> >.

PRICE, J. L.; SLOTNICK, B. M.; REVIAL, M. F. Olfactory projections to the hypothalamus. **J Comp Neurol**, v. 306, n. 3, p. 447-61, Apr 15 1991. ISSN 0021-9967 (Print) 0021-9967 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713925> >.

PROUST, M. **Em Busca Do Tempo Perdido**. L&PM EDITORES, 2015. ISBN 9788525432308.

QUEIROZ, L. P. et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. **Cephalalgia**, v. 29, n. 6, p. 642-9, Jun 2009a. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187337> >.

_____. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. **Headache**, v. 49, n. 1, p. 71-8, Jan 2009b. ISSN 1526-4610 (Electronic) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793211> >.

RAIELI, V. 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. ISSN 1129-2369 (Print) 1129-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362684> >.

RASMUSSEN, B. K. et al. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. **J Clin Epidemiol**, v. 44, n. 11, p. 1147-57, 1991. ISSN 0895-4356 (Print) 0895-4356 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1941010> >.

ROCHA-FILHO, P. A. et al. Osmophobia and Headaches in Primary Care: Prevalence, Associated Factors, and Importance in Diagnosing Migraine. **Headache**, v. 55, n. 6, p. 840-5, Jun 2015. ISSN 1526-4610 (Electronic) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26084239> >.

_____. Migraine, Osmophobia, and Anxiety. **Pain Med**, v. 17, n. 4, p. 776-80, Apr 2016. ISSN 1526-4637 (Electronic) 1526-2375 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814297> >.

ROCHA-FILHO, P. A.; SANTOS, P. V. Headaches, quality of life, and academic performance in schoolchildren and adolescents. **Headache**, v. 54, n. 7, p. 1194-202, Jul-Aug 2014. ISSN 1526-4610 (Electronic) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898739> >.

ROSSATTO, L. M.; ANGELO, M. Utilizando instrumentos para avaliação da percepção de dor em pré-escolares face a procedimento doloroso. **Revista da escola de enfermagem da USP**, v. 33, p. 236 - 249, 1999.

ROYET, J. P. et al. Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. **Chem Senses**, v. 26, n. 4, p. 409-17, May 2001. ISSN 0379-864X (Print) 0379-864X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369675> >.

ROYET, J. P. et al. Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. **Neuroimage**, v. 13, n. 3, p. 506-19, Mar 2001. ISSN 1053-8119 (Print) 1053-8119 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170816> >.

ROYET, J. P. et al. Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. **J Cogn Neurosci**, v. 11, n. 1, p. 94-109, Jan 1999. ISSN 0898-929X (Print) 0898-929X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9950717> >.

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. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3189606> >.

SAISU, A. et al. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. **Cephalalgia**, v. 31, n. 9, p. 1023-8, Jul 2011. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628440> >.

SAMPAIO ROCHA-FILHO, P. A.; HERSHEY, A. D. Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS): Translation Into Brazilian Portuguese and Cross-Cultural Adaptation. **Headache**, v. 57, n. 9, p. 1409-1415, Oct 2017. ISSN 1526-4610 (Electronic) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752917> >.

SANVITO, W. L.; MONZILLO, P. H. **O Livro das Cefaléias**. Atheneu, 2001. 224.

SCHOENEN, J. Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? **Biomed Pharmacother**, v. 50, n. 2, p. 71-8, 1996. ISSN 0753-3322 (Print) 0753-3322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8761712> >.

SCHULTE, L. H.; JURGENS, T. P.; MAY, A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? **J Headache Pain**, v. 16, p. 14, Feb 15 2015. ISSN 1129-2377 (Electronic) 1129-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904144> >.

SHIBATA, K.; OSAWA, M.; IWATA, M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. **J Neurol Sci**, v. 145, n. 2, p. 177-81, Feb 12 1997. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094046> >.

SHIBATA, K.; OSAWA, M.; IWATA, M. Pattern reversal visual evoked potentials in migraine with aura and migraine aura without headache. **Cephalalgia**, v. 18, n. 6, p. 319-23, Jul-Aug 1998. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731935> >.

SHIPLEY, M. T. Insular cortex projection to the nucleus of the solitary tract and brainstem visceromotor regions in the mouse. **Brain Res Bull**, v. 8, n. 2, p. 139-48, Feb 1982. ISSN 0361-9230 (Print) 0361-9230 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7066705> >.

SHIPLEY, M. T.; ENNIS, M. Functional organization of olfactory system. **J Neurobiol**, v. 30, n. 1, p. 123-76, May 1996. ISSN 0022-3034 (Print) 0022-3034 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8727988> >.

SHIPLEY, M. T.; GEINISMAN, Y. Anatomical evidence for convergence of olfactory, gustatory, and visceral afferent pathways in mouse cerebral cortex. **Brain Res Bull**, v. 12, n. 3, p. 221-6, Mar 1984. ISSN 0361-9230 (Print) 0361-9230 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6722597> >.

SILLANPAA, M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school. **Headache**, v. 15, n. 4, p. 288-90, Jan 1976. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1245411> >.

SILVA, B. et al. Cefaleia e a qualidade de Vida em Adolescentes. **Headache Medicine**, 2015.

SILVA-NÉTO, R. P. **Modelo experimental de diferenciação por odores entre migrânea e outras cefaleias primárias**. . 2016. (Tese de doutorado). POSNEURO, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Recife.

SILVA-NETO, R. P.; PERES, M. F.; VALENCA, M. M. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. **J Neurol Sci**, v. 339, n. 1-2, p. 118-22, Apr 15 2014a. ISSN 1878-5883 (Electronic) 0022-510X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560462> >.

_____. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. **Cephalalgia**, v. 34, n. 1, p. 14-21, Jan 2014b. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832131> >.

SILVA-NETO, R. P. et al. May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches? **Cephalalgia**, v. 37, n. 1, p. 20-28, Jan 2017. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924838> >.

SJOSTRAND, C. et al. Migraine and olfactory stimuli. **Curr Pain Headache Rep**, v. 14, n. 3, p. 244-51, Jun 2010. ISSN 1534-3081 (Electronic) 1534-3081 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490744> >.

SNYDER, R. D.; DRUMMOND, P. D. Olfaction in migraine. **Cephalalgia**, v. 17, n. 7, p. 729-32, Nov 1997. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399001> >.

SOUDRY, Y. et al. Olfactory system and emotion: common substrates. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis**, v. 128, n. 1, p. 18-23, Jan 2011. ISSN 1879-730X (Electronic) 1879-7296 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227767> >.

SPECIALI, J. G.; FARIAS DA SILVA, W. Cefaléias. 2002.

STANKEWITZ, A.; MAY, A. The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific--a unifying thesis. **Pain**, v. 145, n. 1-2, p. 14-7, Sep 2009. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359096> >.

_____. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. **Neurology**, v. 77, n. 5, p. 476-82, Aug 2 2011. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775739> >.

STATA CORP. **STATA**: College Station 2011.

TARASCO, V. et al. Epidemiological and clinical features of migraine in the pediatric population of Northern Italy. **Cephalalgia**, v. 36, n. 6, p. 510-7, May 2016. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243758> >.

VALENÇA, M. M.; ANDRADE-VALENÇA, L. P.; MARTINS, C. Functional anatomy of headache: hypothalamus. **Headache Medicine**, v. v. 2, n. Anatomy; Headaches, p. 8, Oct/Nov/Dec. 2011 2011.

VALFRE, W. et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. **Headache**, v. 48, n. 1, p. 109-17, Jan 2008. ISSN 0017-8748 (Print) 0017-8748 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184293> >.

VIARO, F. et al. Osmophobia in secondary headaches. **Eur J Neurol**, Florence, Italy., v. 16, p. 96, 2009.

VINCENT, M. B.; DE CARVALHO, J. J. Primary headache care delivery by nonspecialists in Brazil. Brazilian Headache Care Cooperative Group. **Cephalalgia**, v. 19, n. 5, p. 520-4, Jun 1999. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403068> >.

VIRTANEN, R. et al. Changing headache from preschool age to puberty. A controlled study. **Cephalalgia**, v. 27, n. 4, p. 294-303, Apr 2007. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376106> >.

VISUDTIBHAN, A. et al. Headache in junior high school students: types & characteristics in Thai children. **J Med Assoc Thai**, v. 93, n. 5, p. 550-7, May 2010. ISSN 0125-2208 (Print) 0125-2208 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524440> >.

WANG, Y. F. et al. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. **Cephalalgia**, v. 32, n. 16, p. 1180-8, Dec 2012. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23038716> >.

WELCH, K. M. et al. Central neurogenic mechanisms of migraine. **Neurology**, v. 43, n. 6 Suppl 3, p. S21-5, Jun 1993. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8502383> >.

WILLANDER, J.; LARSSON, M. Smell your way back to childhood: autobiographical odor memory. **Psychon Bull Rev**, v. 13, n. 2, p. 240-4, Apr 2006. ISSN 1069-9384 (Print) 1069-9384 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16892988> >.

WINNER. Pediatric headache. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 21(3):316-22., 2008.

YESHURUN, Y. et al. The privileged brain representation of first olfactory associations. **Curr Biol**, v. 19, n. 21, p. 1869-74, Nov 17 2009. ISSN 1879-0445 (Electronic) 0960-9822 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896380> >.

YU, S. et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. **Headache**, v. 52, n. 4, p. 582-91, Apr 2012. ISSN 1526-4610

(Electronic)0017-8748 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22590713> >.

ZANCHIN, G. et al. Osmophobia in primary headaches. **J Headache Pain**, v. 6, n. 4, p. 213-5, Sep 2005. ISSN 1129-2369 (Print) 1129-2369 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362667> >.

ZANCHIN, G. et al. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. **Cephalalgia**, v. 27, n. 9, p. 1061-8, Sep 2007. ISSN 0333-1024 (Print). 0333-1024 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681021> >.

ZANCHIN, G. et al. A lost track in ICHD 3 beta: A comprehensive review on osmophobia. **Cephalalgia**, v. 38, n. 2, p. 340-352, Feb 2018. ISSN 1468-2982 (Electronic) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919021> >.

ZAYAS, V. et al. Sympathy for Pontius Pilate. Hemicrania in M. A. Bulgakov's The Master and Margarita. **Cephalalgia**, v. 27, n. 1, p. 63-7, Jan 2007. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212685> >.

ZHANG, X.; FIRESTEIN, S. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. **Nat Neurosci**, v. 5, n. 2, p. 124-33, Feb 2002. ISSN 1097-6256 (Print) 1097-6256 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11802173> >.

ZWART, J. A. et al. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. **Cephalalgia**, v. 24, n. 5, p. 373-9, May 2004. ISSN 0333-1024 (Print) 0333-1024 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096226> >.

APÊNDICE A – PÔSTER APRESENTADO NO XXXII CONGRESSO BRASILEIRO DE CEFALÉIAS SETEMBRO DE 2018

CEFALÉIA ESTÁ ASSOCIADA A ANSIEDADE NA POPULAÇÃO INFANTOJUVENIL

Albérico Albanês Oliveira Bernardo¹, Fabíola Lys de Medeiros^{2,3}, Pedro Augusto Rocha Sampaio-Filho^{1,3}

¹ POSNEURO-UFPE - Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil. ² UNINASSAU - Departamento de Neurologia da Universidade Maurício de Nassau

³ NEUROHUOC/UPE - Serviço de Neurologia e Neuropediatria Do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco



Posneuro



INTRODUÇÃO

Cefaleia é a terceira causa de incapacidade para a população segundo a OMS, e na infância é uma das dores mais frequentes. A caracterização da cefaleia na população pediátrica muitas vezes é difícil, sobretudo pelos aspectos maturacionais e psicológicos envolvidos, que afetam profundamente sua expressão e comunicação nesta faixa etária.

OBJETIVO

Avaliar a presença de cefaleias, ansiedade, e se existe relação dessas comorbidades e impacto social, em crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de pediatria em centro universitário no Recife.

MÉTODOS

Estudo transversal, realizado no período de janeiro a março de 2018, no ambulatório de pediatria. Foram incluídos pacientes consecutivamente atendidos por diversas causas. Diagnóstico das cefaleias foi com a ICHD-3beta. O impacto na qualidade de vida dos pacientes nos últimos 3 meses foi aferido pelo PedMIDAS. A ansiedade foi avaliada pela escala IDATE (>41 pontos). Na análise estatística utilizou-se o teste exato de Fisher para verificar associação das cefaleias, das cefaleias com ansiedade, e das cefaleias com PedMIDAS (leve <30 e moderado/grave ≥ 30). Adotada significância de 5%.

DISCUSSÃO

A migrânea possui forte associação com ansiedade e depressão, e estas podem ter um grande impacto na qualidade de vida do paciente (Juang et al., 2000). O PEDMIDAS é um instrumento importante que avalia vários aspectos do impacto que a cefaleia causa na vida da criança (Hershey et al., 2001; Sampaio Rocha-Filho e Hershey, 2017). A cefaleia é um sintoma muito frequente na população em geral e as crianças e adolescentes também são acometidos. A singularidade das manifestações apresentadas pelas diferentes formas de cefaleias na infância vem sendo cada vez mais estudada, reconhecida e valorizada (Hershey et al., 2007). No nosso estudo a associação entre ansiedade e cefaleia, particularmente com a migrânea, foi significativa. Mesmo naqueles que não atingiram ponto de corte nota-se um incremento na pontuação do IDATE em correspondência a uma maior pontuação do PEDMIDAS ou no relato de procura por atendimento.

CONCLUSÃO

Migrânea na população infantojuvenil atendida no ambulatório de pediatria geral é frequente, produz um leve impacto na qualidade de vida e está associada a ansiedade, podendo, todavia, em determinados casos, chegar a um impacto maior. Cabe ao profissional o reconhecimento de comorbidades psiquiátricas e avaliar o real impacto considerando o total contexto neuropsicológico da criança e adolescente.

RESULTADOS

Foram entrevistados 237 crianças e adolescentes, 113 (47,7%) sexo feminino com idades entre 4 a 17 anos. A faixa etária mais presente no estudo foi de escolares, entre 6 e 10 anos (44,7%). A cefaleia nos últimos 12 meses foi identificada em 159 (67%) pacientes (gráfico 1), e somente 62 (39%) destes pacientes procuraram algum tipo de atendimento devido a cefaleia. Os pacientes com cefaleia foram distribuídos conforme a faixa etária, e 44,7% eram adolescentes, 41,5% escolares e 13,8% pré-escolares. A Migrânea esteve presente em 139 (87,4%) pacientes dos entrevistados que confirmaram queixa de cefaleia, e a cefaleia tipo tensional (CTT) em 20 (12,6%) ($p < 0,001$) dos cefalálgicos. A ansiedade (IDATE >41) foi presente em 39 (24,5%) dos pacientes com cefaleia, sendo 38 (27,34%) de migranosos, e 1 (5%) com CTT ($p = 0,02$) (tabela e gráfico 2). O PedMIDAS < 30 (leve impacto) ocorreu em 137 migranosos e >30 (impacto moderado/grave) em 2 migranosos. Nenhum dos indivíduos entrevistados e diagnosticados como portador de CTT apresentou impacto em suas atividades diárias nos últimos 3 meses, avaliados com o PedMIDAS.

Tabela - Avaliação da frequência de ansiedade por tipo de cefaleia

VARIÁVEIS	MIGRÂNEA N = 139	CEFALÉIA DO TIPO TENSIONAL N = 20	p
ANSIEDADE	38 (27,34%)	1 (5%)	0,02
SEM ANSIEDADE	101 (72,66%)	19 (95%)	

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

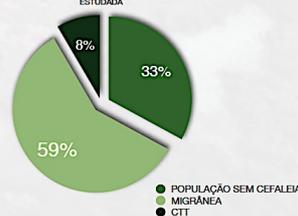
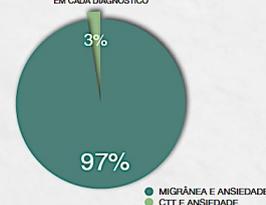


GRÁFICO 2 - TOTAL DOS PACIENTES COM CEFALÉIA E ANSIEDADE E SUA PROPORÇÃO EM CADA DIAGNÓSTICO



REFERÊNCIAS

- JUANG, K. D. et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*, v. 40, n. 10, p. 818-23, Nov-Dec 2000.
- HERSHEY, A. D. et al. Headaches. *Curr Opin Pediatr*, v. 19(6), p. 663-9, 2, 2007.
- SAMPAIO ROCHA-FILHO, P. A.; HERSHEY, A. D. Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS): Translation Into Brazilian Portuguese and Cross-Cultural Adaptation. *Headache*, v. 57, n. 9, p. 1409-1415, Oct 2017.
- HERSHEY, A. D. et al. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology*, v. 57, n. 11, p. 2034-9, Dec 11 2001.

e-mail para contato: albericobernardo@hotmail.com

APÊNDICE B – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DE REVISÃO NO PERIÓDICO HEADACHE MEDICINE.

VIEW AND REVIEW

Osmofobia e cefaleias primárias em crianças e adolescentes

Osmophobia and primary headaches in children and adolescents



Albérico Albanês Oliveira Bernardo¹, Fabíola Lys de Medeiros², Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho³

¹Pós-Graduando em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

²Neurologista infantil, responsável pelo Ambulatório de Cefaleias em crianças e adolescentes do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil

³Professor Adjunto de Neurologia, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil
Ambulatório de Cefaleias, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil

Bernardo IAO, Medeiros FL, Rocha-Filho PAS. Osmofobia e cefaleias primárias em crianças e adolescentes
Headache Medicine. 2018;9(1):9-15

RESUMO

A cefaleia é uma das queixas mais frequentes em crianças e adolescentes e existem dificuldades diagnósticas específicas na população pediátrica, principalmente pelo fato da imaturidade biológica e psíquica. Existe uma relação importante entre odores e dores de cabeça primárias. A osmofobia pode ocorrer durante as dores de cabeça e os odores podem desencadear ataques de dor de cabeça. A prevalência de osmofobia em pacientes dessa faixa etária com migrânea varia entre 25-35%, sendo um sintoma de baixa sensibilidade, mas alta especificidade no diagnóstico diferencial entre a migrânea e a cefaleia do tipo tensional. A intolerância a odores, quando presente, não parece ser difícil de ser reportada e caracterizada por adultos ou crianças.

Palavras-chave: Cefaleia; Osmofobia; Crianças; Odores; Migrânea.

ABSTRACT

Headache is one of the most frequent complaints in children and adolescents and there are difficulties to specify the diagnostic in the pediatric population, mainly due to the fact of biological and psychic immaturity. There is an important relationship between odors and primary headaches. Osmophobia can occur during headaches and odors can trigger headache attacks. The prevalence of osmophobia in pediatric patients with migraine varies from 25% to 35%, being a symptom of low sensitivity, but high specificity in the differential diagnosis between migraine and tension-type

headache. Odor intolerance, when present, does not appear to be difficult to report and characterized by adults or children.

Keywords: Headache; Osmophobia; Children; Odors; Migraine

INTRODUÇÃO

A osmofobia é definida como um aumento de sensibilidade a odores que não provocariam aversão quando fora do período de crise de cefaleia e que pode levar o paciente a evitá-los ou pode levar a uma piora da cefaleia.⁽¹⁾

Em 2004, na segunda edição da *International Classification of Headache Disorders (ICHD-II)*, os sintomas acompanhantes de fonofobia, fotofobia, náusea e vômito permaneceram uma parte essencial do diagnóstico diferencial entre migrânea e cefaleia do tipo tensional (CTT). Entretanto, no Apêndice desta classificação (A1.1, ponto D) foi proposto que a osmofobia poderia ser introduzida entre os critérios diagnósticos de migrânea. A proposta era que, pelo menos dois dos cinco seguintes sintomas deveriam estar presentes: fonofobia, fotofobia, náusea, vômito e osmofobia.⁽²⁾ Desde então, diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de comprovar se a osmofobia é um forte indicador de migrânea para qualquer população.

No Brasil, Silva-Néto e colaboradores estudaram a osmofobia no diagnóstico diferencial de migrânea e cefaleia tipo tensional. Foram avaliados duzentos pacientes com migrânea e duzentos com CTT, e foi constatado que a osmofobia ocorreu durante a crise em 86% dos pacientes com migrânea e 6% dos pacientes com CTT. Nesse estudo também houve alta sensibilidade e especificidade na associação da osmofobia com náusea, fotofobia e fonofobia. No período entre crises, a osmofobia apenas esteve presente nos migranosos. Os autores sugeriram que a osmofobia pudesse ser um marcador específico na diferenciação de Migrânea e CTT.⁽³⁾

Outro estudo de Silva-Néto e colaboradores, também em 2014, avaliou se os odores desencadeavam ataques de migrânea e o tempo de início da dor de cabeça após a exposição do odor. Foram estudados duzentos pacientes com migrânea e duzentos pacientes com CTT, de ambos os sexos com idade, $38,6 \pm 9,9$, e foi constatado que 70% (140/200) dos pacientes com migrânea e nenhum com CTT apresentaram cefaleias desencadeadas por odores após $25,5 \pm 1,9$ minutos de exposição. Esse estudo demonstrou uma baixa sensibilidade (70%, IC95% 63,1-76,2) e alta especificidade (100%, IC 95% 97,6-100) para o diagnóstico de migrânea para o odor como desencadeante da cefaleia. Além disso, os odores desencadeantes de cefaleia foram distribuídos na seguinte 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 associação significativa de migrânea desencadeada por odor com perfumes e produtos de limpeza, odores de comida, produtos de beleza e mau cheiro. Os autores concluíram que os odores isolados ou em associação, especialmente perfumes, podem desencadear ataques de migrânea após alguns minutos de exposição.⁽⁴⁾

Não se sabe o exato mecanismo de ação dos odores como gatilhos da migrânea. O odor pode ser um estímulo para desencadear a depressão alastrante cortical em um córtex hiperexcitável. Acredita-se que pacientes migranosos apresentam processamento cortical olfativo disfuncional e usualmente relatam aumento da sensibilidade a odores, evitando a sua exposição. O odor seria o responsável pela liberação de substâncias químicas, como peptídeo vasoativo intestinal e peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), que estimulariam as terminações aferentes nervosas trigeminais, ocasionando edema e inflamação neurogênica. A fisiopatologia aventada também envolve um aumento da atividade de estruturas límbicas (como amígdalas e regiões insulares) bem como estruturas do tronco encefálico, especificamente a parte rostral da ponte,

em exposição aos odores durante crises de migrânea. Este fato sinaliza uma forte relação entre vias olfativas e vias nociceptivas trigeminais na migrânea.⁽⁵⁾ Outra hipótese é que o estímulo olfatório excita o *locus ceruleus* em pacientes com migrânea e promove a liberação de noradrenalina com conseqüente liberação de duas substâncias inflamatórias e potentes vasodilatadoras, a substância P e o CGRP, que desencadeariam o fenômeno doloroso.^(4,6)

A cefaleia, além de ser um sintoma muito frequente na população em geral, também possui uma alta prevalência em crianças e adolescentes (5%-15%),⁽⁷⁾ e com um forte impacto na qualidade de vida.⁽⁸⁾ Sua correta caracterização na população pediátrica é uma tarefa árdua, sobretudo pelos aspectos de informação e entendimento por parte da criança quanto aos seus sintomas. Quanto mais nova a criança e menor o tempo de evolução de sua cefaleia, maiores as dificuldades na obtenção desses dados. Então, em crianças muito pequenas, procuramos informações indiretas que nos permitam caracterizar os sintomas, como fotofobia e fonofobia, que podem ser inferidas pela informação da criança preferir lugar escuro e silencioso durante os episódios de cefaleia.⁽⁹⁾

Em crianças e adolescentes, a prevalência de osmofobia em pacientes dessa faixa etária com migrânea varia entre 25%-35%,^(10,11) sendo um sintoma de baixa sensibilidade, mas alta especificidade no diagnóstico diferencial entre a migrânea e a CTT.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ O diagnóstico de cefaleia primária pode mudar ao longo do tempo, e a mudança de diagnóstico da CTT para migrânea é relativamente frequente, variando de 11% a 42% dos casos.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ Existem poucos estudos na literatura relatando osmofobia em crianças com cefaleia primária, e seu papel prognóstico ainda não foi considerado.^(11,19,20) A presença de osmofobia é uma característica clínica importante, intimamente associada à migrânea. A osmofobia também pode ter valor prognóstico relevante na evolução da CTT para a migrânea durante um seguimento anual desses pacientes.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

A maioria dos estudos sobre osmofobia entre pacientes com migrânea foi realizada em ambulatórios de dor de cabeça de nível terciário, e isso comprometeu sua capacidade de generalização. Além disso, a osmofobia tem sido pouco estudada em relação a outras cefaleias primárias.

A ocorrência de osmofobia em cefaleias secundárias só foi relatada em um estudo realizado com 402 pacientes, sendo identificados 38% (153/402) com cefaleias secundárias, e a osmofobia ocorreu em apenas dois pacientes com cefaleia secundária, que tinham diagnóstico prévio de migrânea.⁽²¹⁾

Um estudo em uma unidade de saúde em atenção primária aos adultos, realizado por Rocha-Filho e colaboradores, investigou a prevalência de osmofobia entre as cefaleias primárias, avaliou a associação entre osmofobia e as características dos pacientes e suas cefaleias, e verificou a utilidade desse sintoma para o diagnóstico de migrânea. Foram entrevistados os pacientes que buscaram atendimento médico consecutivamente em uma unidade de atenção primária, sendo questionados sobre pelo menos um episódio de dor de cabeça durante os últimos 12 meses. O estudo foi composto de 235 pacientes, sendo 147 pacientes com migrânea (53% deles com osmofobia), 87 com CTT (11,5% deles tinham osmofobia), e um paciente apresentava cefaleia inclassificável. Entre os pacientes com migrânea e mais anos de cefaleia, houve presença significativa da osmofobia. A sensibilidade e a especificidade da osmofobia para estabelecer o diagnóstico de migrânea foram de 53,1% e 87,5%, respectivamente. O valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 87,6% e 52,7%, respectivamente. Finalmente, os autores concluíram que existe alta prevalência de osmofobia entre os pacientes com migrânea na atenção primária aos adultos, podendo esse sintoma corroborar com o diagnóstico de migrânea.⁽²²⁾

Na população de crianças e adolescentes, existem escassos estudos a respeito da ocorrência de osmofobia com cefaleia, e todos foram conduzidos em centros terciários especializados em cefaleia, comprometendo a capacidade de generalização dos estudos.^(10-12,19,20,23,24)

MATERIAL E MÉTODOS

Para estudar as evidências de uma associação de osmofobia e odores com cefaleia na população infantojuvenil, realizamos uma revisão da literatura clínica e experimental disponível. Nós pesquisamos o banco de dados eletrônicos PubMed, Medline, Cocraine Library e SciELO para obter o maior número possível de artigos originais relevantes sobre os temas de osmofobia e cefaleia na população infantojuvenil publicados de janeiro de 2004 a junho de 2018, usando variadas combinações dos seguintes descritores: *osmophobia*, *odorant*, *olfactory*, *headache*, *migraine*, *childhood*, *pediatric*, *juvenile*. Usamos termos de pesquisa indexados para garantir a inclusão de termos relacionados.

Filtramos nossos resultados para resumos e títulos de artigos em inglês disponíveis nos últimos 14 anos. A seleção de artigos relevantes foi realizada pelos autores que conduziram independentemente os processos de busca e

seleção. Após a triagem do título e resumo de todos os artigos obtidos, os artigos potencialmente relevantes foram selecionados em texto completo, utilizando-se critérios pré-definidos de inclusão como: presença de osmofobia na população infantojuvenil entre os casos estudados com qualquer tipo de cefaleia; e como critérios de exclusão: diagnóstico de osmofobia ou queixas olfatórias relacionadas a população de adultos, a outras doenças ou condições diversas, publicação redundante de casos relatados anteriormente; artigos de revisão, editoriais ou comentários/resposta aos autores, pesquisas experimentais com modelos animais. Todos os estudos publicados considerados elegíveis para inclusão, como estudo de caso, série de casos, caso controles, coorte, transversal, e estudos de patogênese foram utilizados nessa revisão.

RESULTADOS

Foram encontrados 221 artigos, e destes foram excluídos 41 artigos considerados não elegíveis quanto ao tema, 94 artigos repetidos, 79 artigos relacionados ao tema alvo da nossa pesquisa, mas realizada com adultos, e, finalmente, seis artigos e um resumo (cujos resultados foram relevantes) foram selecionados para revisão de osmofobia e cefaleias na população de crianças e adolescentes.

Cefaleias primárias e osmofobia em crianças e adolescentes

A cefaleia é um sintoma muito frequente na população em geral e, particularmente, nas crianças e adolescentes. Sua caracterização é difícil devido aos aspectos maturacionais neurobiológicos e psicológicos envolvidos, que afetam profundamente sua expressão nesta faixa etária. O reconhecimento da importância e a repercussão das cefaleias no desenvolvimento psicológico, rendimento escolar e interação social na infância são fundamentais para evitar consequências como cefaleias crônicas. As cefaleias mais frequentes na população pediátrica são a migrânea e a CTT, predominando a migrânea nas crianças atendidas no setor terciário e as CTT, em estudos populacionais. Outras formas de cefaleias primárias, como cefaleia em salvas, hemicrânia paroxística crônica e a cefaleia primária em facada também podem raramente ocorrer na infância.^(9,25,26)

A osmofobia parece ser altamente específica, mas não sensível para o diagnóstico da migrânea, porque está ausente em outros tipos de dores de cabeça. No entanto, a prevalência de osmofobia na população infantil parece

menor do que a relatada nos adultos. Possivelmente isso ocorre porque a duração da crise de migrânea é maior na população adulta, bem como há maior dificuldade em perguntar às crianças sobre essas características clínicas. Além do mais, até esse momento, todos os estudos relacionando osmofobia e cefaleias em crianças e adolescentes foram realizados em centros terciários (Tabela 1), especializados no atendimento de cefaleia dessa população, o que pode retratar uma associação da osmofobia apenas

quando a intensidade da cefaleia for de modo acentuado, visto que os pacientes são geralmente encaminhados para esse tipo de centro de atendimento quando possuem cefaleias mais graves.

Ao confrontar migrânea com CTT, sete estudos comprovaram predomínio absoluto de osmofobia durante as crises de migrânea na população infantojuvenil. Adicionalmente, a CTT e sua relação com osmofobia foi relatada em cinco estudos, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 1 - Distribuição dos estudos relacionados a cefaleia e osmofobia em crianças e adolescentes conforme o número de pacientes, idade, gênero e local do estudo dessa população estudada

Autores/ano	n	Idade (anos, média ± DP)	Sexo Feminino N (%)	População estudada
Raieli et al., 2005 ⁽²⁰⁾	96	10,7	47 (49)	Centro terciário de cefaleia, Itália
Corletto et al., 2008 ⁽¹¹⁾	275	11,2 ± 2,8	158 (57,5)	Centro terciário de cefaleia, Itália
De Carlo et al., 2010 ⁽¹⁹⁾	1020	11,1 ± 2,8	531 (52)	Centros terciários de cefaleia, Itália
De Carlo et al., 2012 ⁽¹²⁾	90	11,5 ± 2,9	43 (48)	Centros terciários de cefaleia, Itália
Ghandehari et al., 2012 ⁽²³⁾	109	6,8 ± 2,1	53 (48,6)	Centro terciário de cefaleia, Iran
Bosetti et al., 2015 ⁽¹⁰⁾	482	10,2	259 (53,7)	Centro terciário de cefaleia, Itália
Tarasco et al., 2015 ⁽²⁴⁾	495	10 ± 3	212 (43)	Centro terciário de cefaleia, Itália

Tabela 2 - Associação de Cefaleia e Osmofobia em crianças e adolescentes

Autor/ano	n	Migrânea n (%)	Osmofobia n (%)	Migrânea sem aura n (%)	Osmofobia n (%)	Migrânea com aura n (%)	Osmofobia n (%)	CTT n (%)	Osmofobia n (%)
Raieli et al., 2005 ⁽²⁰⁾	96	55 (57)	23 (42)					24 (25)	
Corletto et al., 2008 ⁽¹¹⁾	275	167 (60,7)	42 (25,1)	144 (52,4)	39 (27)	23 (8,4)	3 (13)	108 (39,3)	9 (8,3)
De Carlo et al., 2010 ⁽¹⁹⁾	1.020	622 (61)	215 (34,5)	497 (80)		57 (9)		328 (32)	47 (14,3)
De Carlo et al., 2012 ⁽¹²⁾	1.020							90 (8,8)	56 (62)
Ghandehari et al., 2012 ⁽²³⁾	109	31(28,9)	**	344 (71,3)	36 (10,4)	25 (5,1)	2 (8)	93 (19,2)	
Bosetti et al., 2015 ⁽¹⁰⁾	482			348 (70,3)	86 (24,7)	147 (29,7)	9 (6)		1 (1,1%)
Tarasco et al., 2015 ⁽²⁴⁾	495								

CTT: Cefaleia tipo tensional. ** Não houve análise isolada da faixa etária infantil

Em crianças e adolescentes, a osmofobia também possui forte associação com a cefaleia, em especial a migrânea, e sua prevalência em pacientes dessa faixa etária com migrânea variou entre 25%-42%, sendo um sintoma de baixa sensibilidade, mas alta especificidade no diagnóstico diferencial entre a migrânea e a CTT.^(10,11,20) Adicionalmente, a migrânea sem aura foi mais prevalente nas populações avaliadas nos estudos selecionados, sendo presente de 52,4% a 80% e a osmofobia esteve presente de 10,4% a 27%, nesses estudos.^(10,11,24)

No estudo de Raieli e colaboradores, a osmofobia esteve presente exclusivamente nos pacientes migranosos,

e predominou discretamente em meninos, provavelmente porque a maioria encontrava-se na faixa etária pré-púbere. Outro dado importante levantado nesse estudo foi que os pacientes migranosos apresentaram cefaleia de intensidade acentuada quando havia a presença concomitante dos sintomas de alodínia e osmofobia. Nesse estudo, as cefaleias secundárias foram registradas em 18%, entretanto, nenhum paciente apresentou osmofobia associada.⁽²⁰⁾

Em 2008, Corletto e colaboradores avaliaram 305 pacientes, excluíram vinte pacientes com outras cefaleias primárias, quatro com cefaleias secundárias e seis com cefaleias inclassificáveis, restando 275 pacientes que fo-

ram estudados (144 com migrânea sem aura, 23 com migrânea com aura e 108 portadores de CTT). A prevalência da osmofobia foi detectada em 18,5% dos 275 pacientes, sendo a osmofobia presente em 25,1% dos pacientes migranosos e 8,3% nos pacientes com CTT. Os autores também observaram que pacientes com história familiar positiva para migrânea, quando foram comparados quanto aos grupos com osmofobia (77,7%) e sem osmofobia (43,4%), houve diferença significativa ($p < 0,05$). Ainda nesse estudo, quanto à especificidade no diagnóstico diferencial de migrânea sem aura e CTT, a osmofobia foi de 92%, maior que a fotofobia (61,4%) e fonofobia (45,5%). Finalmente, os autores concluíram que a osmofobia é um sintoma com baixa sensibilidade (27,1%) mas alta especificidade (92%), podendo servir de suporte no critério de diagnóstico diferencial entre migrânea sem aura e CTT de crianças e adolescentes. O valor preditivo positivo para o diagnóstico de migrânea, levando-se a osmofobia em consideração, foi de 82,3% e o valor preditivo negativo foi de 44,8%.¹¹ Dentre os artigos incluídos nesta revisão, o estudo de Corletto e colaboradores foi o único a expressar de maneira direta estes valores.

Em 2010, De Carlo e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico em dez centros de cefaleia juvenil na Itália. Nesse estudo foi aplicada a ICDH-II, e os autores observaram que houve associação significativa da osmofobia às histórias familiares de migrânea e de osmofobia. Também ocorreu associação significativa da osmofobia com fotofobia, ou fonofobia, ou náusea, ou vômito, nos pacientes migranosos, reforçando que a osmofobia é um sintoma tão importante quanto os outros já estabelecidos no diagnóstico de migrânea.⁽¹⁹⁾

Novamente, De Carlo e colaboradores, em 2012, avaliaram exclusivamente, pacientes menores de 18 anos com CTT. Nesse estudo, dos 1.020 pacientes, noventa pacientes portadores de CTT foram selecionados, e o estudo teve como objetivo prever se no seguimento de três anos esses pacientes com CTT que apresentassem osmofobia desenvolveriam migrânea. O resultado demonstrou que 56 (62%) pacientes apresentavam osmofobia no início do estudo, e esse percentual evoluiu para 85%, em três anos. Portanto, o risco dos pacientes com CTT se tornarem migranosos após três anos é significativamente aumentado pela presença de osmofobia e ainda maior se esse sintoma estiver associado a outros preditores, como fonofobia e/ou um provável diagnóstico de CTT. Esse estudo confirmou que a osmofobia tem importante papel no diagnóstico e prognóstico de crianças e adolescentes com cefaleias primárias.⁽¹²⁾

Ghandehari e colaboradores, em 2012, relataram que especialistas asiáticos em cefaleias não utilizaram a ICDH-II para diagnóstico de cefaleias, e, sim, utilizaram suas experiências práticas com os critérios asiáticos para cefaleias. Esse estudo foi conduzido com 344 adultos, e com 109 crianças. Vamos tecer apenas comentários sobre a população infantil. Migrânea foi detectada em 52,8% das meninas com cefaleias. A presença de osmofobia ocorreu em 48,6% para a população em geral do estudo (** vide Tabela 2), entretanto, a presença da osmofobia apenas foi estatisticamente significativa na população dos adultos ($p < 0,0001$), particularmente as mulheres adultas com migrânea ($p < 0,0001$, com razão de verossimilhança de 57,45 para o sexo feminino contra 32,83 para o sexo masculino). Na população pediátrica com migrânea, a presença de osmofobia não foi significativa para estabelecer uma associação entre a osmofobia e migrânea nesta faixa etária ($p = 0,09$, com razão de verossimilhança de 3,31).⁽²³⁾

Bosetti e colaboradores publicaram um resumo para congresso com uma casuística de 482 crianças de um centro de cefaleia para crianças e observaram que a osmofobia foi um sintoma pouco presente, mas, quando presente, ocorria mais frequentemente nos pacientes com migrânea sem aura.⁽¹⁰⁾

No estudo epidemiológico do nordeste da Itália, Tarasco e colaboradores, em 2015, diagnosticaram 495 crianças com migrânea, sendo, 70,3% sem aura e 29,7% com aura. Osmofobia ocorreu em cerca de 24,7% dos pacientes com migrânea sem aura, sendo esse resultado significativo quando comparado ao grupo com aura, onde apenas 6,1% corroboraram a associação com osmofobia ($p < 0,001$)²⁴.

Odores relacionados a cefaleia em crianças e adolescentes

Existem apenas dois estudos a respeito dos odores mais relacionados a crises de cefaleias em crianças e adolescentes. Todos foram conduzidos em centros terciários especializados em cefaleia,^(10,19) o que acaba comprometendo a capacidade de distinção dos odores responsáveis pela osmofobia.

No estudo de 2010, De Carlo e colaboradores estudaram 1.020 crianças e adolescentes com cefaleias do tipo migrânea sem aura, migrânea com aura e CTT, e registraram que os odores mais frequentes que estavam associados às cefaleias de modo geral foram na seguinte ordem: perfume (em 149 pacientes, 14,6%); comida (em

112 pacientes, 11%); e cigarro (em 84 pacientes, 8,2%). Todos esses odores não foram estatisticamente associados aos diagnósticos de cefaleias porque tiveram prevalência similar nos pacientes com migrânea e CTT. Apenas o odor de comida foi referido mais frequentemente e de modo significativo pelos pacientes com migrânea ($p=0.02$). Houve também a correlação de odores desagradáveis de comida com náusea e vômito no grupo de pacientes migranosos ($p<0,05$).⁽¹⁹⁾

O estudo de Bosetti e colaboradores, em 2015, apesar de ser um resumo de congresso, contém informações relevantes quanto aos odores e a relação com as crises de cefaleia em crianças. Esse estudo, assim como o De Carlo e colaboradores, também caracterizou os odores mais associados à cefaleia, dentre os indivíduos avaliados, na mesma frequência de importância, primeiro os perfumes (em 12 paciente, 2,5%), depois os odores de comida (em nove pacientes, 1,9%), seguindo os odores de cigarro (em quatro pacientes, 0,8%). Esse estudo também fez menção à cefaleia associada a odores mistos como perfume e comida em 5%, perfume e cigarro em 2,5%, outros odores em 5%, e odores indefinidos em 15%.⁽¹⁰⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cefaleia com a presença de osmofobia em crianças pode ser um forte indicador na diferenciação entre migrânea e CTT e outras cefaleias não classificadas. A despeito deste fato, existem poucos trabalhos que abordam e aprimoram a interpretação deste sintoma para um diagnóstico mais acurado dos tipos de cefaleia na infância.

Estudos que aprofundem estas informações e tragam mais dados elucidativos como sensibilidade, especificidade, valores preditivos e ainda uma melhor descrição dos odores associados e se os mesmos, além da mera coexistência, possam deflagrar as crises cefalálgicas, fazem-se necessários. A inclusão de osmofobia como critério adicional para diagnosticar migrânea poderia ser considerada na validação das próximas classificações para evitar prováveis perdas significativas de diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- Zanchin G, Fuccaro M, Battistella P, Ermani M, Mainardi F, Maggioni F. A lost track in ICHD 3 beta: A comprehensive review on osmophobia. *Cephalalgia*. 2018 Feb;38(2):340-52.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1: 9-160.
- Silva-Neto RP, Peres MF, Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1-2):118-22.
- Silva-Neto RP, Peres MF, Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia*. 2014 Jan;34(1):14-21.
- Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*. 2011 Aug 2;77(5):476-82.
- Raffaelli E, Silva-Néto R, CP R. Dor de cabeça: um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos. 5ª edição ed. Rio de Janeiro: Prestígio Editorial, 2005.
- Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Dec;16(6):628-36.
- Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):e1-5.
- Arruda. Anamnese da criança com cefaleia. In: Arruda and Guidetti (eds) Cefaleias na infância e adolescência. 1ª edição ed. Ribeirão Preto: Instituto Glia, 2007, pp.p. 21-32.
- Bosetti FM, Rossi R, Repici M, Garrone C, Lauria B, Castagno E, et al. P069. Osmophobia in children with headache. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16(Suppl 1):A76.
- 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.
- De Carlo D, Toldo I, Dal Zotto L, Perissinotto E, Sartori S, Gatta M, et al. Osmophobia as an early marker of migraine: a follow-up study in juvenile patients. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5): 401-6.
- 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.
- 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.
- Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia*. 1998 Sep;18(7):449-54.
- Kienbacher C, Wöber C, Zesch HE, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz A, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia*. 2006 Jul;26(7):820-30.
- Laurell K, Larsson B, Mattsson P, Eeg-Olofsson O. A 3-year follow-up of headache diagnoses and symptoms in Swedish schoolchildren. *Cephalalgia*. 2006 Jul;26(7):809-15.
- Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Prognosis of migraine headaches in adolescents: a 10-year follow-up study. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1353-6.
- 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.
- 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.

21. Viaro F, Maggioni F, Mampreso E, Zanchin G. Osmophobia in secondary headaches. Proceedings of 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies, 2009 Sep 12–15; Florence, Italy, 16(Suppl. 3). *Eur J Neurol*; 2009. p. 96 [1107]
22. Rocha-Filho PA, Marques KS, Torres RC, Leal KN. Osmophobia and Headaches in Primary Care: Prevalence, Associated Factors, and Importance in Diagnosing Migraine. *Headache*. 2015 Jun; 55(6):840-5.
23. Ghandehari K, Ashrafzadeh F, Mood ZI, Ebrahimzadeh S, Arabikhan K. Development and validation of the Asian Migraine Criteria (AMC). *J Clin Neurosci*. 2012 Feb;19(2):224-8.
24. Tarasco V, Grasso G, Versace A, Castagno E, Ricceri F, Urbino AF, et al. Epidemiological and clinical features of migraine in the pediatric population of Northern Italy. *Cephalalgia*. 2016 May;36(6):510-7.
25. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Powers SW. Headaches. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Dec;19(6):663-9.
26. Winner P. Pediatric headache. *Curr Opin Neurol*. 2008 Jun;21(3):316-22

Correspondência

Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho
Rua General Joaquim Inácio, 830, Sala 1412
Edifício The Plaza Business Center
50070-270 – Recife, PE, Brasil
pedroasampaio@gmail.com

Recebido: 15 de março de 2018

Aceito: 30 de março de 2018

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



EBSERH

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n - Cidade Universitária - CEP: 50.670-420

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS - Resolução 466/12)

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) _____ (ou menor que está sob sua responsabilidade) para participar, como voluntário (a), da pesquisa "Osmofobia e cefaleias em crianças e adolescentes: Prevalência, fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea". Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho (Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n - Cidade Universitária - CEP: 50.670-420, telefone: (81) 2126-3664, e-mail: pedrosampaio@gmail.com).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde que o (a) menor faça parte do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização nem para o (a) Sr. (a) nem para o/a voluntário/a que está sob sua responsabilidade, bem como será possível ao/a Sr. (a) retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- * O objetivo desta pesquisa é caracterizar a prevalência de osmofobia (intolerância a odores) em crianças e adolescentes com dor de cabeça e sua associação com as características dos pacientes e de suas cefaleias, assim como definir a relação entre osmofobia e a presença de depressão e ansiedade. Para a realização da pesquisa, será utilizado formulário semiestruturado elaborado pelos pesquisadores para a obtenção das informações sobre as características de interesse do estudo, além de serem aplicados A ESCALA TRAÇO-ANSIEDADE INFANTIL - IDATE e a CDI - ESCALA DE DEPRESSÃO EM CRIANÇAS
- * O período de participação do paciente será, em média, de 20 minutos, no ambulatório de Pediatria Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Não serão realizados entrevista e acompanhamento adicionais.
- * Os riscos que eventualmente venham a ocorrer serão de ordem subjetiva, como constrangimento por se tratar de uma entrevista, no que diz respeito ao diagnóstico da cefaleia e, principalmente, de depressão e ansiedade.
- * O principal benefício direto para os participantes será o possível diagnóstico de cefaleia, a ser posteriormente acompanhada no ambulatório de cefaleia do HC/UFPE. Os objetivos indiretos estão relacionados com a melhor compreensão do diagnóstico diferencial de

cefaleias primárias a partir dos resultados desta pesquisa.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados em pastas de arquivo e em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n - Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 - e-mail: ceppccs@ufpe.br).

Assinatura do pesquisador (a)

CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo pesquisa "Osmofobia em crianças e adolescentes com cefaleia: Perfil clínico-epidemiológico e relação com ansiedade e depressão", como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



EBSERH

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
 FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
 Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n - Cidade Universitária - CEP: 50.670-420

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)

OBS: Este Termo de Assentimento para o menor de 12 a 18 anos não elimina a necessidade da elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.

Convidamos você, _____, após autorização dos seus pais ou dos responsáveis legais para participar como voluntário (a) da pesquisa: "Osmofobia e cefaleias em crianças e adolescentes: Prevalência, fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea". Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho (Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n - Cidade Universitária - CEP: 50.670-420, telefone: (81) 2126-3664, e-mail: pedrosampaio@gmail.com).

Caso este Termo de Assentimento contenha informação que não lhe seja compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados e concorde com a realização do estudo pedimos que rubricue as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guardá-la e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida e estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- O objetivo desta pesquisa é caracterizar a prevalência de osmofobia (intolerância a cheiros) em crianças e adolescentes com dor de cabeça e sua associação com as características dos pacientes e de suas cefaleias, assim como definir a relação entre osmofobia e a presença de depressão e ansiedade. Para a realização da pesquisa, será utilizado formulário semiestruturado elaborado pelos pesquisadores para a obtenção das informações sobre as características de interesse do estudo, além de serem aplicados
 A ESCALA TRAÇO-ANSIEDADE INFANTIL - IDATE e a CDI - ESCALA DE DEPRESSÃO EM CRIANÇAS
- O período de participação do paciente será, em média, de 20 minutos, no ambulatório de Pediatria Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Não serão realizados entrevista e acompanhamento adicionais.
- Os riscos que eventualmente venham a ocorrer serão de ordem subjetiva, como

constrangimento por se tratar de uma entrevista, no que diz respeito ao diagnóstico da cefaleia e, principalmente, de depressão e ansiedade.

- O principal benefício direto para os participantes será o possível diagnóstico de dor de cabeça, a ser posteriormente acompanhada no ambulatório de cefaleia do HC/UFPE. Os objetivos indiretos estão relacionados com a melhor compreensão do diagnóstico diferencial de cefaleias primárias a partir dos resultados desta pesquisa.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados em pastas de arquivo e em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nem você e nem seus pais ou responsáveis legais pagarão nada para você participar desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento para a sua participação, pois é voluntária. Se houver necessidade, as despesas (deslocamento e alimentação) para a sua participação e de seus pais serão assumidas ou ressarcidas pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE que está no endereço: (Avenida da Engenharia s/n - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 - e-mail: cepccs@ufpe.br).

Assinatura do pesquisador (a)

ASSENTIMENTO DO (DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo "Osmofobia em crianças e adolescentes com cefaleia: Perfil clínico-epidemiológico e relação com ansiedade e depressão", como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data _____

Assinatura do (da) menor: _____

Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do/a voluntário/a em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO

Informações sócio-demográficas		Data:
Nome		Idade
Prontuário		
Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Anos de Escolaridade (numero) Telefones: 1 2 3 4 5	Renda familiar – Classificação da Secretaria de Assuntos Estratégicos (SAE) do Governo Federal/ 2012 <input type="checkbox"/> Até R\$ 324 <input type="checkbox"/> Até R\$ 648 <input type="checkbox"/> Até R\$ 1.164 <input type="checkbox"/> Até R\$ 1.764 <input type="checkbox"/> Até R\$ 2.564 <input type="checkbox"/> Até R\$ 4.076 <input type="checkbox"/> Até R\$ 9.920 <input type="checkbox"/> Acima de R\$ 9.920
Email:		
Endereço		Bairro
Cidade		Estado
		<input type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> Outro:
<input type="checkbox"/> Interior <input type="checkbox"/> Capital <input type="checkbox"/> R. Metropolitana	<input type="checkbox"/> Zona Rural <input type="checkbox"/> Zona Urbana <input type="checkbox"/> Centro	<input type="checkbox"/> Subúrbio
Nome do Entrevistador		
Nome do Acompanhante		
Relação do acompanhante com paciente:		

Consulta atual
Motivo:

Cefaleia no último ano?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	_____ Crises (_____ /últimos 3meses)
Procurou Atendimento nos últimos 3 meses para dor de Cabeça?		<input type="checkbox"/> Emergência <input type="checkbox"/> Posto <input type="checkbox"/> Outro:
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Uso de ANALGESICOS e frequência de uso		
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO sabe nome		
<input type="checkbox"/> Comuns (paracetamol, dipirona, aas) _____ dias / semana		
<input type="checkbox"/> AINES _____ dias / semana		
<input type="checkbox"/> Opiáceos _____ dias / semana		
<input type="checkbox"/> Triptanos _____ dias / semana		
<input type="checkbox"/> Isometeptenos _____ dias / semana dias / semana		
<input type="checkbox"/> Combinações (qual? _____) _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/semana		
PROFILÁTICOS (incluindo Atuais e Previos)		
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO sabe nome		
<input type="checkbox"/> Tricíclicos _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/dia		
<input type="checkbox"/> Antiepilépticos _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/dia		

- Antivertigenos _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/dia
- IRSS _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/dia
- IRS e N (Dual) _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/dia
- Beta-Bloqueador _____ unidades (mg ou comprimidos ou cápsulas - circular)/dia

CARACTERÍSTICAS:

- Pulsátil Em aperto/pressão Furadas ou pontadas Choques Não sabe informar
- Outras

TIPO:	
<input type="checkbox"/> Sempre a mesma característica <input type="checkbox"/> Características Diferentes:	
Piora com ou evita EXERCÍCIOS físicos/Esforços? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe informar	
TOPOGRAFIA	
<input type="checkbox"/> Unilateral: Lado esquerdo, exclusivamente <input type="checkbox"/> Unilateral: Lado Direito, exclusivamente <input type="checkbox"/> Alterna entre os lados <input type="checkbox"/> Bilateral (sempre) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Varia entre Uni e Bilateral	
A dor de cabeça apresenta algum dos <u>SINAIS MESMO LADO DA DOR</u> :	
<input type="checkbox"/> Não sabe informar <input type="checkbox"/> Hiperemia conjuntival <input type="checkbox"/> Lacrimejamento <input type="checkbox"/> Congestão nasal <input type="checkbox"/> Rinorréia <input type="checkbox"/> Sudorese na testa ou face <input type="checkbox"/> Miose <input type="checkbox"/> Ptose <input type="checkbox"/> Edema palpebral	
FREQUÊNCIA de Crises (discriminar se por dia/semana/mes/ano):	
DURAÇÃO: Sem Medicação ou se a medicação não funciona _____ Minutos	Duração: COM MEDICAÇÃO _____ Minutos
Tempo para o APICE da dor: _____ Minutos	
IDADE em que houve início das crises <input type="checkbox"/> Não sabe informar	FREQUÊNCIA de crises em seu início <input type="checkbox"/> Não sabe informar
SINTOMAS INICIAIS	
<input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Vertigem <input type="checkbox"/> Zumbido <input type="checkbox"/> Perda auditiva: <input type="radio"/> Parcial(Abafamento do som) <input type="radio"/> Completa) <input type="checkbox"/> Alteração da fala (qual? _____) <input type="checkbox"/> Ataxia <input type="checkbox"/> Desmaios <input type="checkbox"/> Parestesias <input type="checkbox"/> Alterações Visuais: <input type="radio"/> Escotomas <input type="radio"/> Borramento <input type="radio"/> Esp. Fortificação (zigue-zague) <input type="checkbox"/> Perda Visual: <input type="radio"/> Completa <input type="radio"/> Parcial <input type="radio"/> Temporal <input type="radio"/> Nasal <input type="radio"/> Unilateral <input type="radio"/> Bilateral	
Sintomas CONCOMITANTES à Cefaleia:	
<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Sudorese <input type="checkbox"/> Fotofobia <input type="checkbox"/> Fonofobia <input type="checkbox"/> Turvação Visual <input type="checkbox"/> Lacrimejamento <input type="checkbox"/> Hiperemia conjuntival <input type="checkbox"/> Obstrução nasal <input type="checkbox"/> Rinorréia <input type="checkbox"/> Vertigem <input type="checkbox"/> Parestesias <input type="checkbox"/> Desequilíbrio <input type="checkbox"/> Disartria <input type="checkbox"/> Facialgia <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Dor epigástrica <input type="checkbox"/> Dor "em cólica" <input type="checkbox"/> Em outros locais do corpo: _____	
CEFALEIA E CHEIROS	
Para o paciente: 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

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 de cabeça aparece?

- horas minutos segundos não sabe informar

Qual o principal exemplo de cheiro que você relaciona à dor?

Qual o cheiro lhe causa dor de cabeça?

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

HABITOS:

- Café (aproximadamente _____ xícaras/dia ou esporadicamente)
 Refrigerantes com cafeína - tipo cola e/ou guaraná: aproximadamente _____ ml/dia ou esporadicamente
 Menstruação e dor – concomitância/correlação de crises com período menstrual:
 Menarca _____ Piora Melhora Indiferente

ANTECEDENTES PESSOAIS:

- Cinetose* carro avião observando objetos/meios de transporte em movimento
 Transporte público Brinquedos de parques(playground)
 Dor abdominal Vômitos cíclicos (periódicos)
 Comportamento Anormal do sono: Sonambulismo Sonilóquio Enurese Noturna

** qualquer distúrbio causado por um movimento não habitual do corpo, como o enjoo que experimenta quem viaja de navio, avião etc.*

Antecedentes FAMILIARES de cefaleia

Diagnóstico de **CEFALEIA NA FAMÍLIA?** SIM NÃO NÃO SABE

Mãe (Avô Avó Tios) NÃO SABE

Enxaqueca

Presença de Osmofobia? SIM NÃO NÃO SABE

Pai (Avô Avó Tios) NÃO SABE

Enxaqueca

Presença de Osmofobia? SIM NÃO NÃO SABE

Irmão: NÃO SABE

Enxaqueca

Presença de Osmofobia? SIM NÃO NÃO SABE

Irmã: NÃO SABE

Enxaqueca

Presença de Osmofobia? SIM NÃO NÃO SABE

DIAGNÓSTICOS (Mais de um pode ser marcado)**(PARA SER PREENCHIDO POR NEUROLOGISTA)** **MIGRÂNEA SEM AURA**

Tempo: ____ anos; ____ meses

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

 MIGRÂNEA COM AURA

Tempo: ____ anos; ____ meses

Padrão da dor é Migranoso SIM NÃO Tipo de aura: _____

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

 MIGRÂNEA CRÔNICA

Tempo: ____ anos; ____ meses

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

 MIGRÂNEA PROVÁVEL

Tempo: ____ anos; ____ meses

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

Qual critério não é preenchido? _____

Por que? _____

 CEFALEIA TIPO TENSIONAL EPISODICA

Tempo: ____ anos; ____ meses

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

 CEFALEIA TIPO TENSIONAL CRÔNICA

Tempo: ____ anos; ____ meses

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

 CEFALEIA TIPO TENSIONAL PROVÁVEL

Tempo: ____ anos; ____ meses

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

Qual critério não é preenchido? _____

Por que? _____

 CEFALEIA OUTRA

Tempo: ____ anos; ____ meses

Qual: _____

Frequência da cefaleia nos últimos 3 meses (em dias): _____

Uso excessivo de medicação abortiva para dor SIM NÃO

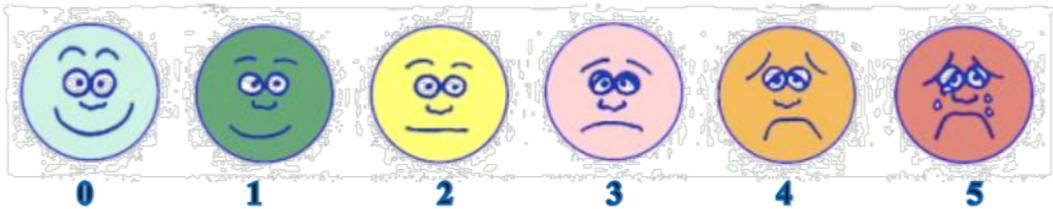
Quantos dias por mês? _____

Qual medicação? _____

Algum diagnóstico Neurológico em comorbidade: _____

ANEXO A - ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR DE WONG-BAKER

Intensidade da Dor



The image shows the Wong-Baker Faces Pain Scale, which consists of six faces arranged in a horizontal line, each with a different color and expression. The faces are numbered 0 through 5 below them. Face 0 is light blue with a wide smile. Face 1 is green with a slight smile. Face 2 is yellow with a neutral expression. Face 3 is pink with a sad expression. Face 4 is orange with a very sad expression. Face 5 is red with a crying expression.

0 1 2 3 4 5

0 e 1 = intensidade leve - sem alteração das atividades de vida diária.
2 e 3 = intensidade moderada - interrompe atividades de vida diária.
4 e 5 = intensidade forte - impede atividades de vida diária, acompanhadas por choro, vômitos, repouso obrigatório. ou outros sinais de sofrimento acentuado.

ANEXO B – PEDMIDAS – VERSÃO PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO

BP-PedMIDAS

Versão para o Português Brasileiro do "Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS)"

Nome: _____

Idade: _____

Data: _____/_____/_____

Incapacidade provocada pela dor de cabeça

As próximas perguntas são para entender o quanto as dores de cabeça estão atrapalhando suas atividades do dia-a-dia. O que você responder é sobre o que aconteceu nos últimos 3 meses. Não tem resposta "certa" ou "errada", responda o que você acha que é mais próximo da verdade.

1 - Nos últimos 3 meses, quantos dias inteiros de aula você faltou por causa de dor de cabeça?	
2 - Fora aqueles dias inteiros que você perdeu, nos últimos 3 meses, quantos dias você perdeu mais da metade das aulas por causa da dor de cabeça?	
3 - Fora os dias que você faltou a escola ou alguma aula, nos últimos 3 meses, quantos dias você não foi capaz de fazer nem metade do que você normalmente faz na escola por causa de dor de cabeça?	
4 - Quantos dias você não conseguiu fazer atividades em casa por causa de dor de cabeça (por exemplo, obrigações de casa, lição de casa, etc. . .)?	
5 - Quantos dias você não conseguiu participar de outras atividades por causa de dor de cabeça (por exemplo, brincar, sair para a rua, praticar esportes. . .)?	
6 - Fora os dias que você não participou das atividades da pergunta anterior, quantos dias você participou, mas não conseguiu fazer nem metade do que é capaz?	
PONTUAÇÃO TOTAL	

**ANEXO C - ESCALA DE ANSIEDADE INFANTIL: INVENTÁRIO DE ANSIEDADE
TRAÇO-ESTADO (IDATE)**

ESCALA TRAÇO-ANSIEDADE INFANTIL	
<p><i>Vocês encontrarão aqui indicações descrevendo os comportamentos infantis ou seus problemas. Leia atentamente as indicações e escolham o grau de sofrimento da criança em relação ao problema apresentado. Indique <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: <input type="checkbox"/> freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre.</i></p>	
<p>1) Tem tendência a se mostrar inquieto ou a ficar preocupado a propósito de qualquer coisa (exames, competições, doenças de pessoas próximas, brigas entre os pais...).</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>2) Tem tendência a preocupar-se, evitar ou recusar situações novas.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>3) Tem tendência a ter dores de barriga.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>4) Tem tendência a se preocupar ou evitar pessoas que não lhe são familiares.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>5) Tem tendência a perguntar muito a respeito de fatos cotidianos.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>6) Tem tendência a se preocupar com a volta às aulas, as idas ao quadro negro, os exames.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>7) Queixa-se de dores de cabeça.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>8) Queixa-se de vários tipos de dores.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>9) Tende a ser irritável, nervoso, reclamando de tudo.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>10) Tem a tendência de perguntar muito no que se refere a temas insólitos ou surpreendentes.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p>	<p>18) É sensível às críticas.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>19) Apresenta recusas sistemáticas e apresenta "caprichos" (para levantar-se pela manhã, para se vestir, para lavar-se, para fazer as lições da escola etc.).</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>20) Duvida de seu valor e de seu sucesso (escolar, esportivo etc.).</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>21) Justifica os maus resultados escolares por esquecimento ou falhas de memória.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>22) É instável, agitado, superexcitado.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>23) Tem tendência a apresentar problemas digestivos (náuseas, vômitos, diarréias).</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>24) Tem dificuldades para se alimentar (apetite caprichoso, recusas alimentares).</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>25) Preocupa-se em ter mau desempenho ou fazer mau aos outros (exames, competições, relacionamento com os colegas ou professores).</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>26) Tende a se distrair ou apresenta dificuldades em se concentrar.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>27) Rói unhas.</p> <p><input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p>

<p>11) Queixa-se, espontaneamente, de esquecimento ou lacunas de memória. <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>12) Preocupa-se com o que os outros pensam a seu respeito (colegas, professores, instrutores etc.). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>13) Recusa-se a ficar sozinho ou tem medo da solidão. <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>14) Abandona rapidamente as <u>tarefas iniciadas</u>. <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>15) Chora facilmente <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>16) Procura situações de segurança (por contato físico, pela presença e pessoa familiar, por encorajamento). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>17) Tem medo de escuro. <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p>	<p>28) Queixa-se de opressão no peito ou dificuldades em respirar (independentemente de esforço físico). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>29) Tem dificuldades de sono (recusa-se a deitar, tem rituais de adormecimento, exige companhia). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>30) Dificuldades em engolir (queixa-se de uma bola na garganta). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>31) Sobressalta-se com ruídos. <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>32) Apresenta pesadelos freqüentes. <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>33) Queixa-se de que o coração bate muito forte (independente de esforço físico). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p> <p>34) Tem tendência a apresentar movimentos nervosos (tremores, tiques). <input type="checkbox"/> 0: ausente; <input type="checkbox"/> 1: raramente; <input type="checkbox"/> 2: freqüentemente; <input type="checkbox"/> 3: sempre</p>
--	---

**ANEXO D - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO INFANTIL (CDI -CHILDREN'S
DEPRESSION INVENTORY)**

CDI – ESCALA DE DEPRESSÃO EM CRIANÇAS	
Escolha frases que descrevam seus sentimentos e seus pensamentos nas últimas DUAS SEMANAS	
1	11
<input type="checkbox"/> Eu fico TRISTE de vez em quando <input type="checkbox"/> Eu fico triste frequentemente <input type="checkbox"/> Estou sempre triste	<input type="checkbox"/> Às vezes fico PREOCUPADO <input type="checkbox"/> Me sinto preocupado constantemente <input type="checkbox"/> Vivo preocupado todos os dias
2	12
<input type="checkbox"/> Para mim, tudo está DANDO CERTO <input type="checkbox"/> Não tenho certeza as coisas estão dando certo <input type="checkbox"/> Nada dá certo pra mim	<input type="checkbox"/> Eu gosto de ESTAR COM OUTRAS PESSOAS <input type="checkbox"/> Às vezes, não gosto de estar com outras pessoas <input type="checkbox"/> Não gosto de estar com outras pessoas
3	13
<input type="checkbox"/> Consigo FAZER A MAIORIA DAS COISAS <input type="checkbox"/> A maioria das coisas que faço, dá errado <input type="checkbox"/> Faço tudo errado	<input type="checkbox"/> Eu me sinto bem com MINHA APARÊNCIA <input type="checkbox"/> Tenho alguns aspectos negativos em minha aparência <input type="checkbox"/> Eu sou feio
4	14
<input type="checkbox"/> Eu ME DIVIRTO com muitas coisas <input type="checkbox"/> Eu me divirto com algumas coisas <input type="checkbox"/> Nada é divertido para mim	<input type="checkbox"/> DURMO BEM à noite <input type="checkbox"/> Tenho problemas para dormir às vezes <input type="checkbox"/> Eu sempre tenho problemas para dormir
5	15
<input type="checkbox"/> Fico IRRITADO às vezes <input type="checkbox"/> Eu me irrito frequentemente <input type="checkbox"/> Estou sempre irritado	<input type="checkbox"/> De vez em quando eu ME SINTO CANSADO <input type="checkbox"/> Frequentemente eu me sinto cansado <input type="checkbox"/> Eu sempre estou cansado
6	16
<input type="checkbox"/> Às vezes eu acho que COISAS RUINS irão acontecer <input type="checkbox"/> Tenho medo que coisas ruins ocorram <input type="checkbox"/> Tenho certeza que algo ruim acontecerá	<input type="checkbox"/> Não me SINTO SOZINHO <input type="checkbox"/> Sinto-me sozinho frequentemente <input type="checkbox"/> Eu sempre me sinto só
7	17
<input type="checkbox"/> Eu estou SATISFEITO comigo ou gosto de mim mesmo <input type="checkbox"/> Eu não gosto de mim mesmo <input type="checkbox"/> Eu me odeio	<input type="checkbox"/> Eu ME DIVIRTO NA ESCOLA frequentemente <input type="checkbox"/> De vez em quando eu me divirto na escola <input type="checkbox"/> Eu não me divirto na escola
8	18
<input type="checkbox"/> Não costumo me SENTIR CULPADO pelas coisas ruins que acontecem <input type="checkbox"/> Muitas coisas ruins acontecem por minha culpa <input type="checkbox"/> Tudo de ruim que acontece é minha culpa	<input type="checkbox"/> Acho-me tão CAPAZ quanto qualquer criança <input type="checkbox"/> Se eu quiser, consigo ser capaz como qualquer um <input type="checkbox"/> Não me acho capaz em relação às outras crianças
9	19
<input type="checkbox"/> Não penso em ME MATAR <input type="checkbox"/> Às vezes penso em me matar, mas não faria <input type="checkbox"/> Eu quero me matar	<input type="checkbox"/> Tenho certeza que HÁ PESSOAS QUE ME AMAM <input type="checkbox"/> Não tenho certeza se alguém me ama <input type="checkbox"/> Ninguém me ama de verdade
10	20
<input type="checkbox"/> Tenho VONTADE DE CHORAR às vezes <input type="checkbox"/> Tenho vontade de chorar frequentemente <input type="checkbox"/> Tenho vontade chorar todos os dias	<input type="checkbox"/> SEMPRE CUMPRO o que me pedem pra fazer <input type="checkbox"/> Frequentemente eu cumpro o que me pedem pra fazer <input type="checkbox"/> Eu nunca cumpro o que me pedem pra fazer

ANEXO E - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: OSMOFOBIA E CEFALÉIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: Prevalência, fatores associados e importância no diagnóstico da migrânea

Pesquisador: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56638916.1.0000.5208

Instituição Proponente: Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.112.837

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda ao projeto original para acrescentar ALBÉRICO ALBANÊS OLIVEIRA BERNARDO como membro da equipe de pesquisa, retirar da equipe ARTHUR CESÁRIO DE HOLANDA e DEBORA RHAONY SILVA PESSOA. Ampliar a data para coleta do material modificar a coleta de dados de "Agosto 2016 – Dezembro 2018" para "Agosto 2016 – julho 2019" e corrigir a data de prazo final em Tabela de cronograma para "Julho de 2019".

Trata-se de projeto de Pesquisa proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE. Não está claro se o projeto corresponde a pesquisa de mestrado ou pesquisa individual do proponente.

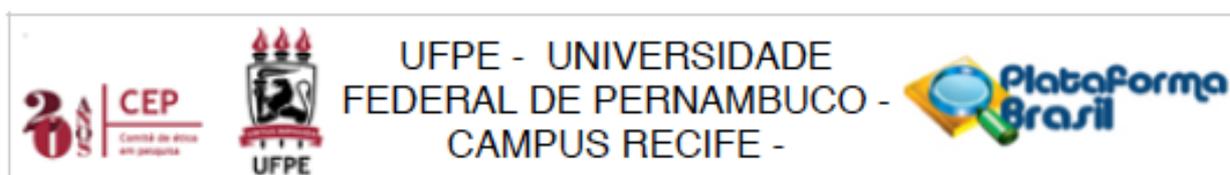
Trata-se de pesquisa horizontal, com aplicação de questionários à população presente no ambulatório de Pediatria Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de

Pernambuco. População de estudo: Pacientes atendidos consecutivamente por qualquer motivo no ambulatório de Pediatria Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre agosto de 2016 a maio de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a correlação entre a osmofobia (aversão a estímulos olfatórios) e ansiedade estado e ansiedade traço em crianças e adolescentes com cefaléia; avaliar a utilidade da osmofobia no diagnóstico da migrânea, e avaliar se os odores são desencadeantes de cefaleias.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** csepcs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.112.837

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como o projeto envolve apenas a aplicação de questionários, os riscos envolvem o vazamento de informações e o constrangimento dos participantes ao responder. Mas os pesquisadores garantem confidencialidade e o uso de sala reservada para a aplicação dos questionários. Os benefícios envolvem uma melhor compreensão da relação entre osmofobia e ansiedade, depressão e cefaléia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa poderá contribuir para a inclusão da osmofobia como critério de diagnóstico e prognóstico da enxaqueca.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos exigidos pela CONEP estão presentes. O TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido) e o TALE (termo de assentimento livre e esclarecido) estão descritos com linguagem clara.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

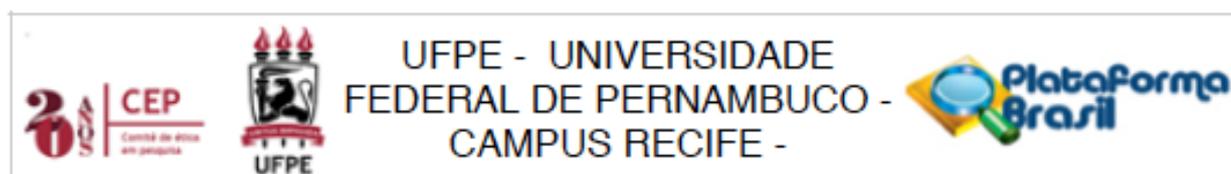
Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_119043_1_E1.pdf	13/01/2019 21:14:38		Aceito
Outros	Lattes_Alberico_Albanes_Oliveira_Bernardo.pdf	13/01/2019 21:10:20	Albérico Albanês Oliveira Bernardo	Aceito
Outros	PROJETO_CEP_corrigido_em_amarelo.docx	13/01/2019 20:53:08	Albérico Albanês Oliveira Bernardo	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_DE_EMENDA.docx	13/01/2019 20:49:38	Albérico Albanês Oliveira Bernardo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_osmofobia.pdf	02/06/2016 09:34:29	Arthur Cesário de Holanda	Aceito
Outros	curriculo_pedro_augusto_sampaio_rocha_filho.pdf	31/05/2016 11:53:39	Arthur Cesário de Holanda	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	31/05/2016	Arthur Cesário de	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.112.837

Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	11:52:32	Holanda	Aceito
Outros	carta_de_anuencia.pdf	31/05/2016 11:34:59	Arthur Cesário de Holanda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_confidencialidade.pdf	31/05/2016 11:34:28	Arthur Cesário de Holanda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale_12_18_anos.pdf	31/05/2016 11:33:42	Arthur Cesário de Holanda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_responsaveis.pdf	31/05/2016 11:33:30	Arthur Cesário de Holanda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 15 de Janeiro de 2019

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador(a))

ANEXO F – INSTRUÇÕES E NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA CEPHALALGIA (QUALIS A1 – MEDICINA II)

Cephalalgia

2017 Impact Factor: 3.882

2017 Ranking: 76/261 in Neurosciences | 43/197 in Clinical Neurology

Source: Journal Citation Reports®, 2018 release, a Clarivate Analytics product;

Indexed in PubMed: MEDLINE

Published in Association with International Headache Society

Editor-in-Chief

Arne May	Department of Systems Neuroscience, University Clinic Hamburg Eppendorf (UKE) Hamburg, Germany
----------	---

Other Titles in:

Clinical Neuroscience | Neuroimaging | Pain Medicine

eISSN: 14682982 | ISSN: 03331024 | Current volume: 39 | Current issue: 7

Frequency: 14 Times/Year

Download flyer [Recommend to Library](#)

DESCR IPTION	AIMS AND SCOPE	EDITO RIAL BOARD	ABSTR ACTING / INDEXING
-----------------	-------------------	---------------------	-------------------------------

SUBMISSION GUIDELINES *Cephalalgia* is a medical-neurological journal in the field of headache research, and is the official journal of the International Headache Society.

This Journal is a member of the Committee on Publication Ethics.

This Journal recommends that authors follow the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Please read the guidelines below then visit the Journal's submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/cephalalgia> to upload your manuscript.

Only manuscripts of sufficient quality that meet the aims and scope of *Cephalalgia* will be reviewed.

Please note that manuscripts not conforming to these guidelines may be returned.

There are no fees payable to submit or publish in this journal.

As part of the submission process you will be required to warrant that you are submitting your original work, that you have the rights in the work, that you are submitting the work for first publication in the Journal and that it is not being considered for publication elsewhere and has not already been published elsewhere, and that you have obtained and can supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you.

Contact *Cephalalgia* - email: editorial.cephalalgia@gmail.com

1. What do we publish?
2. 1.1 Aims & Scope
3. 1.2 Article types

4. 1.3 Writing your paper
5. Editorial policies
6. 2.1 Peer review policy
7. 2.2 Authorship
8. 2.3 Acknowledgements
9. 2.4 Funding
10. 2.5 Declaration of conflicting interests
11. 2.6 Research ethics and patient consent
12. 2.7 Clinical trials
13. 2.8 Reporting guidelines
14. 2.9 Data
15. Publishing policies
16. 3.1 Publication ethics
17. 3.2 Contributor's publishing agreement
18. 3.3 Open access and author archiving
19. Preparing your manuscript
20. 4.1 Formatting
21. 4.2 Artwork, figures and other graphics
22. 4.3 Supplementary material
23. 4.4 Reference style
24. 4.5 English language editing services
25. Submitting your manuscript
26. 5.1 ORCID
27. 5.2 Information required for completing your submission
28. 5.3 Permissions
29. On acceptance and publication
30. 6.1 SAGE Production
31. 6.2 Online First publication
32. 6.3 Access to your published article
33. 6.4 Promoting your article
34. Further information

1. What do we publish?

1.1 Aims & Scope

Before submitting your manuscript to Cephalalgia, please ensure you have read the Aims & Scope.

1.2 Article Types

Cephalalgia publishes original papers on all aspects of headache. The journal provides an international forum for original research papers, review articles and short communications. The Journal considers the following kinds of article for publication:

Editorials

Viewpoints/perspectives

Review Articles

Original research papers

Brief reports

Clinical correspondence (case reports)

Letters to the Editor

Original research papers

If you are submitting a basic science research manuscript you are required to include two to five bullet points clearly summarizing the highlights of your research. This bullet points

will appear at the end of your manuscript following the conclusion and prior to the reference list. Choose one of the following headings based upon the type of manuscript for your bullet points:

- Clinical based
 - Clinical implications
 - Public health relevance
- (or)
- Basic science
 - Article highlights
 - Key findings

The below table gives typical word counts for submissions to Cephalalgia, however these are not set, fixed limits and the Editors can be flexible where necessary. Nevertheless, please do try to make your articles concise and make every effort to reduce the word count. Occasionally it may be necessary to go over the suggested word counts to accommodate important information but please note that Editors may still request that overly lengthy manuscripts are reduced in word count by the Authors.

Table 1. Overview of recommended maximums for manuscript submissions to Cephalalgia

Article Type	Abstract	Main Text Word* limit	References**	Figures	Tables
Viewpoints/ perspectives	N/A	500		1	1
Review Articles <i>Narrative review</i> Systematic review	200 200	4,000 4,000	100 100	As necessary for the requirements of the article	As necessary for the requirements of the article
Original Research Papers	200	3,000-3,500	35	As necessary for the requirements of the article	As necessary for the requirements of the article
Brief Reports	150	1,250 - 1,500	12	2	1
Clinical Correspondence (Case Reports)	150	1,250-1,500	12	2	1
Letter to the Editor	N/A	500	3	1	1

* Excluding abstract and references.

** See section 9.3 for referencing styles

1.2.1 Research manuscript preparation guidelines

General aspects

Title: Use titles that describe the main aspect of your study, stimulate interest, are easy to read and concise, and state the design of the study (i.e., randomized controlled trial, case-control study, cohort study etc.). Main findings or interpretation of the study should not be included in the title.

Abbreviations: Do not use abbreviations unless absolutely necessary. Often

abbreviations make it difficult for readers to follow a paper, particularly if they are not experts in your field; consider abbreviating long names of chemical substances, genetic polymorphisms and terms for therapeutic combinations. It is appropriate to use abbreviations that are largely known, such as DNA. If abbreviations are used in tables or figures to save space, please explain all abbreviations in the legend.

Introduction: Briefly introduce the background and significance to concisely set up the context of the specific research question for readers.

Remember that your audience and the readership are generally knowledgeable about the issues related to common headache disorders and these aspects do not need to be repeated. Please abstain from using platitudes such as "*Migraine affects 14% of the population*" and "*migraine is a disabling disease and/or affects a high percentage of people*" in the structured abstract and throughout the manuscript. Economy of words is important and comments should be essential and specific to the subject matter of the manuscript and need for the study. End the introduction with a clear statement of the study's objectives or hypotheses.

Methods: For studies involving humans, describe how participants were selected and enrolled, and the sites or setting from which they were recruited. Describe study procedures including any details of interventions (if applicable), measurement and classification of main exposure (if applicable) and outcomes, and other data collection techniques. Consider the use of a figure to show study processes. Report how many individuals were eligible, how many declined to participate and how many were lost to follow-up. For studies that have numerical data and use statistical inference, include a section that describe all details of the statistical analyses (how groups were compared, model building strategies, specific software(s) used, etc.). See also specific statistical reporting guidelines below.

Results: Fully describe the sample and setting of the study (if applicable) and provide characteristics of your study population. Present the finding of the primary outcome first followed by the result of secondary outcomes, exploratory outcomes, and subgroup analyses. Consider presenting main results in tables or figures and avoid repeating the same numbers in text, tables, and figures.

Discussion: We encourage authors to structure the discussion and cover the following aspects: Summary of the main findings (primary outcomes first followed by secondary outcomes), discussion on how the findings compare with previously published studies, a brief description on potential biological mechanisms (if applicable), clinical, scientific and/or public health implications, strengths and limitations, unanswered questions and suggestions for further targeted research (if applicable).

Funding: For all studies, include a statement describing all and any funding sources and the role of each funding source for the study. If the study had no external funding source or if the funding source had no role in the study, state so explicitly.

Ethics or Institutional Review Board Approval: Please clearly indicate that the study obtained appropriate approval (or a statement and explanation of why it was not required), including the name of the ethics committee(s) or institutional review board(s), the number/ID of the approval(s). For human studies, please also add a statement that participants gave informed consent before taking part.

Study Protocol: If your study protocol is registered (ClinicalTrial.gov, etc.), please provide the registration number (required for intervention studies). The trial registration number should appear in the manuscript following the abstract. We encourage the registration of observational study protocols.

Specific reporting aspects:

CONSORT

Reports of clinical trials should adhere to the tenets of the CONSORT statement (JAMA 2001; 285: 1987-1991). A flow chart **MUST** be provided describing the progress of patients through the trial.

A checklist of CONSORT requirements **MUST** be completed and uploaded into the manuscript files system. Alternatively, the forms may be sent to the Editorial Office by post or scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

PRISMA

Systematic reviews and meta-analyses should adhere to the principles of the PRISMA statement (BMJ 2009; 339:b2535). The PRISMA flow diagram **MUST** be provided and the checklist **MUST** also be completed. Both forms **MUST** be completed and uploaded into the manuscript files system. Alternatively, the forms may be sent to the Editorial Office by post or scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

SQUIRE

These SQUIRE guidelines provide a framework for reporting formal, planned studies designed to assess the nature and effectiveness of interventions to improve the quality and safety of care. The checklists and guidelines are available here. Please include a completed SQUIRE checklist at manuscript submission.

STROBE

The STROBE Statement is referred to in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals by the International Committee of Medical Journal Editors. The STROBE checklist **MUST** be completed and uploaded into the manuscript files system. Alternatively, the forms may be sent to the Editorial Office by post or scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

Reporting checklists: Completed applicable checklists and appropriate documentation (flow diagram etc.) should be uploaded with your submission.

ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)

CARE (for preparing reporting case reports that to provide more complete and transparent reporting for brief reports manuscripts. Consider the CARE manuscript template available on their site)

CONSORT Statement (for reporting of randomized controlled trials: please use the appropriate extension to the CONSORT statement, including the extension for writing abstracts)

MOOSE (for reporting of meta-analyses of observational studies). *Cephalalgia* requires a copy of this completed checklist for meta-analyses of observational studies. Upload the document along with your manuscript submission. **Download the MOOSE checklist.**

PRISMA (for reporting of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials).

SQUIRE (for reporting improvements in quality and safety of care)

STARD (for reporting of diagnostic accuracy studies)

STREGA (for reporting of gene-disease association studies) STrengthening the REporting of Genetic Association studies – an extension of the STROBE statement

STROBE (for reporting of observational studies in epidemiology) Checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies.

1.2.2 Methodological/Statistical Guidelines

Percentages: Report percentages to maximal of one decimal place (i.e., XX.X%). In studies with <300 participants it is recommended to show full numbers (i.e., XX%).

P values: In the Methods section, please indicate whether you have calculated two- or one-tailed P values and which cut-off you have set for statistical significance. Please report all P values. Showing “n.s.” for not significant is not acceptable. For P values between

0.001 and 0.10, please report the value with three decimal places. For P values greater than 0.10, please report P values with two decimal places. For P values less than 0.001, report as “P<0.001.” Exceptions are genome-wide association studies. Do not only show P values for group differences but show the appropriate effect measure (i.e., relative risk, absolute risk, difference of means etc.).

Relative risk estimates: Show all relative risk estimates with appropriate (i.e., 95%) confidence intervals. Do not show more than two decimal places. In smaller studies, there is often only power to show one decimal place.

The term relative risk is often used as a generic term for odds ratios, hazard ratios, or rate ratios. We encourage using the precise term depending on the model used to calculate the relative risk measure (i.e., odds ratio for logistic regression models, hazard ratio for Cox proportional hazard models). If you use the term “relative risk” as a generic term, please indicate in the Methods section what relative risk stands for (i.e., we used a logistic regression model to calculate odds ratios as a measure of the relative risk).

Absolute event rate: Please indicate in the Table(s) or text how many people had the outcome event(s) of interest according to the exposure or intervention status. In other words, do not show just the relative risk estimate or proportions without showing how many people went into the calculation.

Absolute risks: Please consider showing absolute risk (i.e., risk difference, attributable risk, etc.) in addition to showing relative risk estimates. Often relative risk are large when there is only a small absolute effect (i.e., in setting were either the exposure or the outcome are rare), which can lead to over interpretation of findings. On the other hand, please keep in mind that absolute effects assume causality in a specific setting when interpreting absolute effect estimates. So caution should be used before making strong inference, in particular from observational research (i.e., XX% of the outcome events are explained by the exposure or XX% of the outcome can be avoided when the exposure is eliminated).

Trend: use the word trend only when you have tested a trend across a specific variable (i.e., dose response) and report an appropriate P value for trend.

Model building: We discourage the use of “stepwise” or automated selection procedure methods (i.e., such as forward or backward selection procedures) to build multivariable models. Exceptions are studies aiming to build prediction or prognostic models or studies that are set up to generate hypotheses for subsequent research (i.e., hypothesis generating studies, data mining, etc.). Regardless of the approach, the authors should clearly state in the Methods section how a multivariable model was built.

Subgroup analyses: It is encouraged to limit the number of subgroup (or stratified) analyses. Subgroup analyses should be pre-specified and based on biological or clinical plausibility. P values of appropriate test for interaction should be provided. The inclusion of any not pre-specified subgroup or stratified analyses must be accompanied by a correction for multiple comparisons (e.g. Bonferroni).

Missing data: Please report the amount of missing data and how you dealt with this.

1.3 Writing your paper

The SAGE Author Gateway has some general advice and on how to get published, plus links to further resources.

1.3.1 Make your article discoverable

When writing up your paper, think about how you can make it discoverable. The title, keywords and abstract are key to ensuring readers find your article through search engines such as Google. For information and guidance on how best to title your article, write your abstract and select your keywords, have a look at this page on the Gateway: How to Help Readers Find Your Article Online.

Back to top

2. Editorial policies

2.1 Peer review policy

Cephalalgia operates a conventional single-blind reviewing policy in which the reviewer's name is always concealed from the submitting author.

Generally, each manuscript is reviewed by at least two referees. All manuscripts are reviewed as rapidly as possible, and an editorial decision is generally reached within 5-6 weeks of submission.

Obligate external peer-review is not mandatory. After review by the Editor-in-Chief and Associate Editor, a decision is made whether to send the manuscript for external peer review.

In addition, case reports (Clinical Correspondance) may be reviewed by the Editor-in-Chief and Associate Editor without external peer review or with only 1 external peer reviewer.

Please note that in any papers where the Editor-in-chief is an author the processing of the manuscript is handled by an Associate Editor and the Editor-in-chief is totally blinded from the procedure and will never have access to the peer reviewer details.

2.1.1 Fast-track review

Cephalalgia provides a fast-track review option whereby two Associate Editors may review a manuscript within 72 hours and on-line publication occurs within 4 weeks of acceptance.

The cost of such rapid review is \$900 USD. This payment is to cover the time of the Associate Editors. Please note that this payment is strictly to facilitate the rapid review process and does not in any way guarantee acceptance or publication of your article.

If you wish to make use of this facility please choose the 'fast track review' option in the article type dropdown menu when submitting your article. If you choose the 'fast-track' review option you are agreeing to pay the \$900.00 USD for this service.

2.2 Authorship

Papers should only be submitted for consideration once consent is given by all contributing authors. Those submitting papers should carefully check that all those whose work contributed to the paper are acknowledged as contributing authors.

The list of authors should include all those who can legitimately claim authorship. This is all those who:

- Made a substantial contribution to the concept or design of the work; or acquisition, analysis or interpretation of data,
- Drafted the article or revised it critically for important intellectual content,
- Approved the version to be published,
- Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Authors should meet the conditions of all of the points above. When a large, multicentre group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship, although all contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the Acknowledgments section. Please refer to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship guidelines for more information on authorship.

2.3 Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an

Acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, or a department chair who provided only general support.

Any acknowledgements should appear first at the end of your article prior to your Declaration of Conflicting Interests (if applicable), any notes and your References.

2.4 Funding

Cephalalgia requires all authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. Please visit the Funding Acknowledgements page on the SAGE Journal Author Gateway to confirm the format of the acknowledgment text in the event of funding, or state that: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

2.5 Declaration of conflicting interests

It is the policy of *Cephalalgia* to require a declaration of conflicting interests from all authors enabling a statement to be carried within the paginated pages of all published articles.

Please ensure that a 'Declaration of Conflicting Interests' statement is included at the end of your manuscript, after any acknowledgements and prior to the references. If no conflict exists, please state that 'The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest'. For guidance on conflict of interest statements, please see the ICMJE recommendations here.

2.6 Research ethics and patient consent

Medical research involving human subjects must be conducted according to the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Submitted manuscripts should conform to the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, and all papers reporting animal and/or human studies must state in the methods section that the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board provided (or waived) approval. Please ensure that you have provided the full name and institution of the review committee, in addition to the approval number.

For research articles, authors are also required to state in the methods section whether participants provided informed consent and whether the consent was written or verbal.

Information on informed consent to report individual cases or case series should be included in the manuscript text. A statement is required regarding whether written informed consent for patient information and images to be published was provided by the patient(s) or a legally authorized representative.

Please also refer to the ICMJE Recommendations for the Protection of Research Participants.

2.7 Clinical trials

Cephalalgia conforms to the ICMJE requirement that clinical trials are registered in a WHO-approved public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

Back to top

3. Publishing Policies

3.1 Publication ethics

SAGE is committed to upholding the integrity of the academic record. We encourage authors to refer to the Committee on Publication Ethics' International Standards for Authors and view the Publication Ethics page on the SAGE Author Gateway.

3.1.1 Plagiarism

Cephalalgia and SAGE take issues of copyright infringement, plagiarism or other breaches of best practice in publication very seriously. We seek to protect the rights of our authors and we always investigate claims of plagiarism or misuse of published articles. Equally, we seek to protect the reputation of the journal against malpractice. Submitted articles may be checked with duplication-checking software. Where an article, for example, is found to have plagiarised other work or included third-party copyright material without permission or with insufficient acknowledgement, or where the authorship of the article is contested, we reserve the right to take action including, but not limited to: publishing an erratum or corrigendum (correction); retracting the article; taking up the matter with the head of department or dean of the author's institution and/or relevant academic bodies or societies; or taking appropriate legal action.

3.1.2 Prior publication

If material has been previously published it is not generally acceptable for publication in a SAGE journal. However, there are certain circumstances where previously published material can be considered for publication. Please refer to the guidance on the SAGE Author Gateway or if in doubt, contact the Editor at the address given below.

3.2 Contributor's publishing agreement

Before publication, SAGE requires the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. SAGE's Journal Contributor's Publishing Agreement is an exclusive licence agreement which means that the author retains copyright in the work but grants SAGE the sole and exclusive right and licence to publish for the full legal term of copyright. Exceptions may exist where an assignment of copyright is required or preferred by a proprietor other than SAGE. In this case copyright in the work will be assigned from the author to the society. For more information please visit the SAGE Author Gateway.

3.3 Open access and author archiving

Cephalalgia offers optional open access publishing via the SAGE Choice programme. For more information please visit the SAGE Choice website. For information on funding body compliance, and depositing your article in repositories, please visit SAGE Publishing Policies on our Journal Author Gateway.

Back to top

4. Preparing your manuscript for submission

4.1 Formatting

The preferred format for your manuscript is Word. Word templates are available on the Manuscript Submission Guidelines page of our Author Gateway.

The text should **be double-spaced throughout** and with a minimum of 3cm for left and right hand margins and 5cm at head and foot. Text should be standard 10 or 12 point. The font color is black, please do not use colored font. SI units should be used throughout the text.

Only electronic files conforming to the journal's guidelines will be accepted. Preferred formats for the text and tables of your manuscript are as noted above. It is important that **all figures/images and tables are uploaded as separate files and are not embedded into the main text file. Please note that Cephalalgia does not have a file category called "box". The file categories are main body, tables, figures, supporting documents.** Please also refer to additional guidelines on submitting artwork and supporting files below.

4.1.2 Title page

The first page(s) of your manuscript no matter the submission category all manuscripts are required to include a title page with the the following information:

1. Title,
2. All author names and affiliations,

3. Corresponding author contact details,
4. Structured abstract (if applicable to manuscript type),
5. Trial Registration (if applicable to manuscript type),
6. Key words.

4.1.3 Structuring your abstract

Given that *Cephalalgia* is a journal devoted to headache and facial pain, readers are familiar with these diseases. Generally, please avoid platitudes such as "**migrane is a disabling disease and/or affects a high percentage of people**" in the structured abstract and throughout the manuscript. The journal author guidelines require a structured abstract using 3 or 4 paragraphs without cite of references or abbreviations. Word count is not more than 250 words depending upon the manuscript category.

Any papers received without a structured abstract will be returned to the corresponding author.

4.1.4 Clinical relevance bullet points

In order to ensure that your research is of interest to as wide an audience as possible it is important that you provide two to five bullet points summarizing your manuscript. Bullet points are fragment sentences and not paragraphs.

If your article is clinically based use bullet points with either one of these headings: **Clinical Implications** or **Public Health Relevance**. The bullet point box is created by the publisher once the manuscript is accepted and sent to Production. Use bullet points with headings such as **Article Highlights** or **Key Findings** for research that is basic science based.

Please include the manuscript bullet points in the main body of the manuscript after the conclusion and prior to the reference list. The authors are required to provide the same bullet points during Step 5 of the manuscript submission process.

4.2 Artwork, figures and other graphics

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's Manuscript Submission Guidelines.

Please note that for *Cephalalgia* the main body of your article should not contain tables or figures.

Figures supplied in colour will appear in colour online and in the print issue. There is no charge for reproducing figures in colour in the printed version.

4.3 Supplementary material

This journal is able to host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc) alongside the full-text of the article. For more information please refer to our guidelines on submitting supplementary files.

4.4 Reference style

Cephalalgia operates a SAGE Vancouver reference style. Click [here](#) to review the guidelines on SAGE Vancouver to ensure your manuscript conforms to this reference style.

If you use EndNote to manage references, you can download the SAGE Vancouver EndNote output file.

4.5 English language editing services

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using SAGE Language Services. Visit SAGE Language Services on our Journal Author Gateway for further information.

[Back to top](#)

5. Submitting your manuscript

Before submitting your manuscript, please ensure you carefully read and adhere to all the guidelines and instructions to authors provided below. Manuscripts not conforming to

these guidelines may be returned to your Author Center.

Specifically, please upload the elements of the manuscripts as single file(s) and in the correct format using the file extension guide herein below:

Document Files: .docx, .xlsx, .pptx, .doc, .htm, .ppt, .pdf, .rtf, .tex, .txt, .wpd, xls.

Image Files: .ai (PDF types only. Post-script types not supported); .cgm; .dcx; .dib; .dicom; .epdf; .epi; .eps, eps2; .espf; .epsi; .fig; .fits; .fpx; .gif; .hpgl; .jpg; .jpeg; .ico; .mng; .pbm; .pcd; .pcds; .pcx; .pgm; .ppm; .png; .pnm; .ps, .ps2; .sun; .tga; .tif; .vicar; .vid; .viff; .xbm; .xpm; .xwd.

Follow these recommendations to ensure that your files will properly convert to HTML and PDF:

Files

- File names do not include special characters, i.e. no ASCII;
- File names are less than 25 characters long;
- File names follow a simple format, i.e. "mymanuscript.doc".

Documents

- Do not embed fonts;
- Remove macros;
- Remove hyperlinks from the main body;
- Remove Field Codes (placeholders in Microsoft Word for data that might change in a document);
- Verify your spreadsheet files only have single tab;
- Reminder, use short file names without symbols.

Images

- Remove thumbnails from image files;
- Verify your images are in single, flattened layer (e.g. no multi-pages TIFs);
- Images must arrive as 300 dpi.

Videos

.mp4, .mov

To ensure an expedient review of all manuscripts, and to assist the Editor and Associate Editors in allocating the most appropriate and knowledgeable reviewers for your manuscript, please list five key references from your reference list, along with the senior author's email address and contact information from each of these five references. **The key references are reported in the database only (Step 4)**, please do not include the key references within the main body of the manuscripts.

Cephalalgia is hosted on SAGE track, a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne® Manuscripts. Please read the Manuscript Submission guidelines below, and then simply visit <http://mc.manuscriptcentral.com/cephalalgia> to login and submit your article online.

IMPORTANT:

Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. Please ensure the author account data is accurate before proceeding to the manuscript submission. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne Online Help.

Online Submission

Submissions should be made by logging in and selecting the Author Centre and the 'Click here to Submit a New Manuscript' option. Follow the instructions on each page, clicking the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen. If at any stage you have any questions or require the user guide, please use the 'Get Help Now' button at the top right of every screen. Further help is available through ScholarOne®

Manuscript Central™ customer support at +1 434 817 2040 x 167.

To upload your files, click on the 'Browse' button and locate the file on your computer. Select the designation of each file (i.e. main document, table, figure, or supporting document) in the drop down selection next to the browse button. When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button. Review your submission (in both PDF and HTML formats) and then click the Submit button.

You may suspend a submission at any point before clicking the Submit button and save it to submit later. After submission, you will receive a confirmation e-mail. You can also log back into your author centre at any time to check the status of your manuscript.

Please ensure that you submit **editable document** files only. The main text should be in Microsoft Word or RTF, the tables as separate Word files (an image of a table placed in a Word document is not editable), and the figures as separate files using the file extensions note above. Please ensure that your document **does not include line numbers**; the *Cephalalgia* SAGE track system will generate them for you, and then automatically convert your manuscript to PDF for peer review. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revisions, will be by email.

All papers must be submitted via the online system. If you would like to discuss your paper prior to submission, please refer to the contact details below.

Submitting a Revision

Authors submitting revised manuscripts should follow the submission instructions available in the Author Centre and submit through the SAGE track system. To create a revision, go to the 'Manuscripts with Decisions' option in your Author Dashboard and select 'create a revision in the 'Action' column. The main body of the revised manuscript should arrive in tracked changes. Enter the Response to Reviewers in the database. The authors should upload a separate file that is labeled Response to Reviewers as a supporting document. It is recommended the authors upload a clean version with all tracked changes accepted as a supporting document file. Should the revised manuscript include a change in authorship please include an Author change form to ensure that all authors are in agreement for the change in authorship.

All manuscripts must be submitted via the online system.

If you would like to discuss your manuscript prior to submission, please refer to the contact details below.

Wendy Krank

Managing Editor

Cephalalgia Editorial Office

Email: editorial.cephalalgia@gmail.com

5.1 ORCID

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID, the Open Researcher and Contributor ID. ORCID provides a persistent digital identifier that distinguishes researchers from every other researcher and, through integration in key research workflows such as manuscript and grant submission, supports automated linkages between researchers and their professional activities ensuring that their work is recognised.

We encourage all authors to add their ORCIDs to their SAGE Track accounts and include their ORCIDs as part of the submission process. If you don't already have one you can create one here.

5.2 Information required for completing your submission

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system and identify who is to be the corresponding author. These details must match what appears on your manuscript. At this stage please ensure you have

included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

5.3 Permissions

Please also ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information including guidance on fair dealing for criticism and review, please see the Copyright and Permissions page on the SAGE Author Gateway.

[Back to top](#)

6. On acceptance and publication

6.1 SAGE Production

Your SAGE Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be sent by PDF to the corresponding author and should be returned promptly. Authors are reminded to check their proofs carefully to confirm that all author information, including names, affiliations, sequence and contact details are correct, and that Funding and Conflict of Interest statements, if any, are accurate. Please note that if there are any changes to the author list at this stage all authors will be required to complete and sign a form authorising the change.

6.2 Online First publication

Online First allows final articles (completed and approved articles awaiting assignment to a future issue) to be published online prior to their inclusion in a journal issue, which significantly reduces the lead time between submission and publication. Visit the SAGE Journals help page for more details, including how to cite Online First articles.

6.3 Access to your published article

SAGE provides authors with online access to their final article.

6.4 Promoting your article

Publication is not the end of the process! You can help disseminate your paper and ensure it is as widely read and cited as possible. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the Promote Your Article page on the Gateway for tips and advice. In addition, SAGE is partnered with Kudos, a free service that allows authors to explain, enrich, share, and measure the impact of their article. Find out how to maximise your article's impact with Kudos.

[Back to top](#)

7. Further information

Any correspondence, queries or additional requests for information on the manuscript submission process should be sent to the Cephalalgia editorial office as follows:

Wendy Krank

Managing Editor

Cephalalgia Editorial Office

Email: editorial.cephalalgia@gmail.com

**ANEXO G – CERTIFICADO DE PUBLICAÇÃO EM PÔSTER EM CONGRESSO
(APRESENTADO EM 30 DE AGOSTO DE 2018)**

(Não citado em texto)



**XXXII CONGRESSO
BRASILEIRO DE CEFALEIA**
XIII CONGRESSO DE DOR OROFACIAL
30 AGOSTO a 01 SETEMBRO 2018
HOTEL SUMMERVILLE | PORTO DE GALINHAS - PE

Realização



Sociedade Brasileira de Cefaleia
Associação Brasileira de Cefaleia

CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

**ALBÉRICO ALBANÊS OLIVEIRA BERNARDO, FABIOLA LYS DE
MEDEIROS, PEDRO AUGUSTO ROCHA SAMPAIO-FILHO**

Participaram do XXXII CONGRESSO BRASILEIRO DE CEFALEIA e do XIII CONGRESSO DE DOR OROFACIAL, realizados no período de 30 de agosto a 01 de setembro de 2018, no Hotel Summerville, em Porto de Galinhas - Pernambuco, como **AUTORES** do Trabalho: **CEFALÉIA ESTÁ ASSOCIADA A ANSIEDADE NA POPULAÇÃO INFANTO-JUVENIL**, selecionado para Pôster.

PC-02

Pernambuco, 01 de setembro de 2018



Mauro Eduardo Jurno
Presidente
Sociedade Brasileira
de Cefaleia



Marcelo Valença
Presidente
XXXII Congresso
Brasileiro de Cefaleia



Pedro Sampaio
Presidente
XXXII Congresso
Brasileiro de Cefaleia



Ricardo Tanus
Presidente
XIII Congresso
de Dor Orofacial

ANEXO H – E-MAIL COM PERMISSÃO PARA USO DE IMAGENS

(Não citado em texto)

Nicola Culligan (3D4Medical)
[3D4Medical] Re: Permission for us of images
Para: Albérico Bernardo

8

##- Please type your reply above this line -##

3D4MEDICAL

Transforming Medical Learning

Your request (69528) has been updated. To add additional comments, reply to this email.



Nicola Culligan (3D4Medical)

Jul 8, 16:10 IST

Hello Albérico,

OK, if it's only 5 images, we will give you permission for such use. Please be sure to watermark all images with *"Image courtesy of 3D4Medical's Complete Anatomy"*.

Yes, we do hope to work on a more detailed brain for sure as we're aware that region is lacking in detail. It's certainly on our radar Albérico!

Kind regards,

Nicola Culligan

Customer Services Manager | 3D4Medical

E-mail: nicolaculligan@3d4medical.com

US Toll-Free: +1 (866) 514 3755 | Europe/Asia: +353 1 443 4562

