

Prevalência de osmofobia em pacientes migranosos e análise de odores desencadeantes.

Prevalence of osmophobia in migrainous patients and analysis of triggering odors.

Ana Carolina de Almeida Milagres¹; Caio Liguori de Paula¹; Emanuelle Mendonça¹; Lara Maria da Silva Gonçalves Costa¹; Marcela Silva de Assis¹; Mauro Eduardo Jurno^{1*}; Raimundo Pereira da Silva-Néto².

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de osmofobia em pacientes migranosos, e verificar a família de odor pior interpretada ou que poderia atuar como gatilho para crises. **Métodos:** Estudo clínico de corte transversal com 141 pacientes, avaliando prevalência de osmofobia em indivíduos diagnosticados com migrânea. Questionou-se a presença de osmofobia e a avaliação foi feita por meio da inalação de seis odores apresentados de forma aleatória e sem sugestão quanto à identificação. Após cheirar os perfumes os pacientes atribuíram uma nota ao incômodo provocado, sendo “0” indiferente e “10” insuportável. Ao final foi questionada a presença de crise de dor e, em caso de resposta positiva, qual seria o odor desencadeante. **Resultados:** A prevalência de osmofobia foi 61,7%, com média de idade de 31,28 ± 12,57 anos, sendo que 80,8% eram mulheres, e nessas a osmofobia foi mais prevalente, 30,5% tiveram crise após a apresentação dos odores e 79,1% identificaram o odor causador. Para todos os odores, os indivíduos que apresentaram crise de dor e osmofobia sempre atribuíram notas mais altas. **Conclusão:** Osmofobia foi prevalente e as essências funcionaram como gatilhos de dor, porém, não foi encontrado um odor que se destacasse na capacidade de desencadear crises em migranosos.

Palavras-chave: Cefaleia, transtornos do olfato, odores, enxaqueca.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the prevalence of osmophobia in migrainous patients and verify the worst interpreted odor family or one that would act as a trigger to crisis. **Methods:** Cohort cross-sectional clinical study with 141 patients, evaluating the prevalence of osmophobia in individuals diagnosed with migraine. It questioned the presence of osmophobia and the evaluation was made by means of inhalation of six odors presented randomly and with no suggestion towards identification. After smelling the perfumes, the patients attributed a score to the provoked bother, being “0” indifferent and “10” unbearable. In the end, the presence of pain crisis was questioned, in case of a positive response, what was the triggering odor. **Results:** The prevalence of osmophobia was 61.7%, with a mean age of 31.28 ± 12.57 years old, with 80.8% being women, and the osmophobia was more prevalent in those, 30.5% had a crisis after the odor presentation and 79.1% identified the triggering odor. For all odors, the individuals that reported pain crisis and osmophobia always attributed higher scores. **Conclusion:** Osmophobia was prevalent and the essences worked as pain triggers, however, it wasn't found an odor that stood out in the capacity of triggering migrainous crisis.

Keywords: Headache, olfaction disorders, odors, migraine.

¹ Faculdade de Medicina de Barbacena.
² Universidade Federal de Pernambuco.

*Autor para correspondência: Praça Pres. Antônio Carlos, 8 – São Sebastião, Barbacena – MG, 36202-336; Cel: (32)99972-6790; Email: jurno@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A migrânea é uma doença neurológica crônica, com uma prevalência no Brasil, de 15,2%. É definida como uma reação neurovascular anormal que ocorre num organismo geneticamente vulnerável, se manifestando clinicamente por episódios recorrentes de cefaleia e alterações associadas dependentes de fatores desencadeantes.¹ Tem sido demonstrado que os migranosos durante e entre as crises tem ativação atípica do tronco cerebral, da região hipotalâmica e das regiões corticais que participam do processamento sensitivo.²

Os desencadeantes ou provocadores são fatores que, isoladamente ou em combinação, podem induzir ataques de enxaqueca em indivíduos suscetíveis. Eles precedem o ataque, geralmente, por menos de 48 horas. Os disparadores podem variar entre os indivíduos e a presença de um gatilho nem sempre causa um ataque na mesma pessoa. Os indivíduos podem não identificar um gatilho em todos os ataques. Uma hipótese seria a hiperexcitabilidade, que também existe como parte da fisiopatologia da enxaqueca.²

A importância dos fatores ambientais que podem desencadear e / ou agravar a migrânea é infreqüentemente reportada, deixando assim uma lacuna potencial no estudo da migrânea, embora incidindo sobre o tratamento. Apesar de esses fatores ambientais serem difíceis de controlar, é importante reconhecê-los e orientar os pacientes quanto ao papel que exercem na migrânea.³

Odores, agradáveis ou não, são moléculas voláteis, e quando inalados, agem como estímulo ao sistema olfatório e ativam impulsos nervosos que são transmitidos para o cérebro. Além da função fisiológica no olfato, essas substâncias são proximamente relacionadas com cefaleias primárias.⁴

A estimulação química e sensibilização dos aferentes trigeminais que inervam a mucosa nasal podem explicar parcialmente esse fenômeno. Da mesma forma, aferentes trigeminais podem convergir em neurônios de segunda ordem no tronco cerebral e no hipotálamo, que também recebem aferências olfatórias. Exames de ressonância funcional têm detectado ativação induzida por odor na região rostral da ponte nas crises migranosas, talvez indicando um mecanismo pelo qual os odores podem deflagrar as crises de migrânea. Entretanto o mecanismo subjacente ligado a essa percepção sensitiva e sua ligação com o processamento sensitivo anormal entre e durante as crises ainda é incerto.⁵

A sensibilidade aos odores entre os doentes com migrânea é bem conhecida. Osmofobia foi demonstrada ser uma descoberta com pouca sensibilidade, mas altamente específica em

migrânea. De acordo com outra pesquisa sobre o tema, a intolerância a odores na migrânea é tão específica que pode ser utilizada no diagnóstico diferencial com cefaleia do tipo tensional (CTT).³ Sua prevalência, em pacientes com migrânea, varia de 20,0% a 81,7%^{1,6,7,8}, e em dois estudos a osmofobia foi observada, respectivamente, em 8,3% e 14,3% dos pacientes com cefaleia do tipo tensional.¹

A osmofobia tem uma sensibilidade de 23% a 86% e especificidade de 69% a 94% para o diagnóstico de migrânea, com um valor preditivo positivo de 80% a 100% e um valor preditivo negativo de 48% a 87%. A *International Headache Society* (IHS) passou a incluir osmofobia entre os critérios de diagnóstico para enxaqueca no seu apêndice.¹⁰

Em um estudo conduzido na cidade de Teresina, no Brasil em 2016, com 158 voluntários, o odor foi capaz de iniciar ataques de dor somente em pacientes migranosos quando comparado a outras cefaleias primárias.⁴

Apesar de odores já serem conhecidos como estímulo desagradável e potenciais gatilhos de crises de dor em pacientes com migrânea, há poucos estudos experimentais que comprovem essa relação.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a prevalência de osmofobia em pacientes migranosos e verificar qual a família de odor que seria pior interpretada pelo paciente.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Foi conduzido um estudo clínico de corte transversal experimental em que a presença de osmofobia foi avaliada em 141 indivíduos com migrânea por meio da inalação de odores primários.

Em uma abordagem inicial, os pacientes atendidos no Centro Ambulatorial Doutor Agostinho Paolucci em Barbacena/MG, da Faculdade de Medicina de Barbacena, no ambulatório de neurologia, com diagnóstico de migrânea, foram convidados pelo pesquisador responsável a participar do experimento, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico foi feito utilizando-se dos critérios estabelecidos pela *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-III-Beta), 3rd edition¹⁰:

- Pelo menos cinco episódios preenchendo os critérios de B a D;

B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso);

C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes:

1. Localização unilateral
2. Pulsátil
3. Dor moderada ou grave
4. Exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (por exemplo, caminhar ou subir escadas)

D. Durante a cefaleia, pelo menos, um dos seguintes:

1. Náuseas e/ou vômitos
2. Fotofobia e fonofobia

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

Os pacientes foram submetidos a seis odores, um contendo menta, três florais (Gabi, Floral Bouquet e Floral Fresco) e duas notas contendo almíscar (Alfazema e Almiscarada). Os odores foram preparados no laboratório de bioquímica da Faculdade de Medicina de Barbacena seguindo as técnicas recomendadas pela perfumista que forneceu o material. As colônias foram preparadas com 7% de essência, 85% de álcool de cereais e 8% de água destilada e foram deixadas por uma semana para maturar e depois seguir com os testes. As colônias foram refeitas num período de três em três meses para evitar enfraquecimento devido à evaporação do álcool.

Os odores foram apresentados de forma casual, aleatória e sem nenhuma sugestão quanto à sua identificação. Os vidros com as essências foram idênticos, apenas numerados de 1 a 6 conforme a seguinte ordem: Alfazema, Almiscarado, Menta/hortelã, Floral Gabi, Floral Fresco e Floral Bouquet. O paciente foi instruído a aproximar a amostra das narinas, uma de cada vez e dar cheiradas curtas, evitando longas inalações que cansem o olfato pela adaptação. Para cada aroma o paciente fez três curtas cheiradas em cada narina, sem intervalo de tempo entre elas. Foi estabelecido um tempo médio de um minuto entre a apresentação de cada odor, e ainda na tentativa de minimizar o cansaço olfativo, entre uma amostra e outra, o mesmo cheirou a pele do próprio pulso visando também neutralizar o aroma anterior.^{11,12}

Inicialmente, o paciente foi questionado se apresentava osmofobia, no período intercrise. Posteriormente foram apresentados aos participantes fora da crise, os frascos numerados de 1 a 6 para que o mesmo pudesse cheirar os perfumes e para cada um deles atribuir uma nota ao incomodo provocado, segundo a intensidade de 0 a 10. Sendo considerado "0" como indiferente e "10" como insuportável. Foi também questionado se algum dos odores foi capaz

de provocar crise de dor e em caso de resposta positiva, qual o odor desencadeante.

Aqueles pacientes que o odor inalado desencadeou crises de dor foram prontamente medicados no ambulatório com anti-inflamatório e triptana, conforme descrito nas Recommendations for the treatment of migraine attacks - a *Brazilian consensus*.¹³

População

Os participantes do estudo realizado no Centro Ambulatorial Doutor Agostinho Paolucci em Barbacena/MG da Faculdade de Medicina de Barbacena, foram selecionados no período de junho de 2016 a junho de 2017.

Foi adotado como critério de inclusão:

- a) Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos.
- b) Pacientes do ambulatório de neurologia com diagnóstico de migrânea conforme critérios estabelecidos pela International Classification of Headache Disorders (ICHD-III- Beta), 3rd edition.
- c) Pacientes que concordassem em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão:

- a) Menores de 18 anos de idade e acima de 65 anos de idade;
- b) Pacientes que não aceitem participar da pesquisa;
- c) Pacientes analfabetos;
- d) Pacientes que sabidamente apresentaram qualquer patologia que impeça o entendimento dos questionários que serão aplicados, ou a inalação dos odores;
- e) Portadores de outros tipos de cefaleia;
- f) Pacientes no período de crise de dor.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, tendo como número do parecer 1.547.346, em 17 de maio de 2016.

Análise estatística

Foi analisada uma amostra de 141 pacientes, o que permitiu um intervalo de confiança de 95% sendo que $\pm 4,2\%$ se a prevalência fosse de 90%, $\pm 5,5\%$ se a prevalência fosse 80% e $\pm 6,9\%$ se a prevalência fosse 50%.

Os dados coletados no teste e os dados socioculturais dos pacientes foram transcritos para planilha eletrônica e processadas em *software*

estatístico STATA v.9.2. Foram produzidas tabelas do tipo linhas por colunas com frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas de posição, tendência central e dispersão. A existência e intensidade da relação entre as variáveis qualitativas foram medidas por testes de Qui-quadrado e entre variáveis qualitativas e quantitativas os testes de Mann-Whitney.

Foram considerados estatisticamente significativos os valores de P menores ou iguais a 0,05.

RESULTADOS

No presente estudo foram entrevistados 141 pacientes migranosos do Centro Ambulatorial Doutor Agostinho Paolucci em Barbacena/MG, da Faculdade de Medicina de Barbacena, com o objetivo de identificar àqueles que eram sensíveis a diferentes fragrâncias. A média de idade dos entrevistados foi de 31,28 ± 12,57 anos, sendo o sexo feminino mais prevalente com 80,8% (114). Quanto ao tempo de migrânea, foi observado que 72% dos entrevistados possuíam o diagnóstico entre dois e dez anos.

Do total de entrevistados 61,7% (87) afirmaram osmofobia no período intercrise e 38,3% (54) negaram sensibilidade a odores.

Na tabela 1, pode-se observar que a osmofobia foi mais frequente entre pacientes do sexo feminino e na faixa etária de 31 a 60 anos.

Tabela 1 - Análise de osmofobia segundo o sexo e faixa etária.

Idade	Osmofobia n(%)		Total	X ²
	Sim	Não		
18-30	39 (44,8)	38 (70,4)	77	
31-60	48 (55,2)	16 (29,6)	64	8,77
Total	87 (100,0)	54 (100,0)	141	
Sexo				
Feminino	75 (86,2)	39 (72,2)	114	
Masculino	12 (13,8)	15 (27,8)	27	4,2
Total	87 (100,0)	54 (100,0)	141	

Ao ser avaliada a crise de dor, dos 141 pacientes entrevistados, 30,5% (n=43) apresentaram cefaleia deflagrada por qualquer um dos odores, sendo que desses 79,1% (n=34) conseguiram identificar o odor causador.

Tabela 2 - Frequência de desencadeamento de crise

por odor.

Odor	Frequência	%	IC 95%
Alfazema	5	14,7	(02,8-26,6)
Almiscarado	7	20,6	(07,0-34,2)
Menta/hortelã	9	26,5	(11,6-41,3)
Floral Gabi	4	11,8	(00,9-22,6)
Floral Fresco	7	20,6	(07,0-34,2)
Floral Bouquet	3	8,8	(00,7-18,3)

Ainda com relação aos aspectos de dor, dos 43 pacientes que relataram crise por osmofobia, 90,7% (n=39) eram do sexo feminino e 9,3% (n=4) do sexo masculino (p= 0,049). Dentre os indivíduos que relataram não ter osmofobia, observou-se maior prevalência de dor após à apresentação dos odores (85,2%, n=46) quando comparado ao grupo que a possuía (59,8%, n=52) (p= 0,001). Além disso, para todos os odores testados, os migranosos que afirmaram crise de dor sempre atribuíram notas mais altas ao incômodo provocado pelos diferentes odores. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa (p <0,05) para todos os odores entre os migranosos que apresentavam ou não crise. (Tabela 3).

Tabela 3 - Notas de incômodo segundo o tipo de odor e o desencadeamento de crise.

Crise de dor	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Valor de P
Odor Alfazema				
Sim	3	6	8	0,038
Não	1	4	7	
Odor Almiscarado				
Sim	3	5	9	0,015
Não	1	4	6	
Odor Menta/hortelã				
Sim	1	4	8	0,034
Não	0	3	6	
Odor Floral Gabi				
Sim	1	4	8	0,034
Não	0	3	6	
Odor Floral Fresco				
Sim	2	6	9	0,003
Não	0	3	6	
Odor Floral Bouquet				
Sim	2	5	8	0,02
Não	0	3	6	

Para todos os odores testados, os migranosos que

afirmaram osmofobia sempre atribuíram notas mais altas aos diferentes odores ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Notas de incômodo segundo o tipo de odor e a presença de osmofobia.

Osmofobia	1 Quartil	Mediana	3 Quartil	Valor de P
Odor Alfazema				
Sim	2	5	8	
Não	0	2	5	
Odor Almiscarado				
Sim	3	5	8	
Não	1	3	6	
Odor Menta/hortelã				
Sim	0	4	8	
Não	0	2	5	
Odor Floral Gabi				
Sim	1	4	6	
Não	0	2	4	
Odor Floral Fresco				
Sim	1	5	8	
Não	0	2	5	
Odor Floral Bouquet				
Sim	1	5	7	
Não	0	2	5	

DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados 141 pacientes migranosos com média de idade de $31,28 \pm 12,57$ anos, 80,8% foram do sexo feminino. A prevalência de osmofobia foi de 61,7% contribuindo para estreitar intervalos disponíveis na literatura que variam de 20,0% a 81,7%.^{1, 6, 7, 8}

A amostra foi composta em sua maioria por mulheres, tendo em vista que a enxaqueca é condição conhecidamente hegemônica no sexo feminino. Além disso, osmofobia e crise de dor também foram relatadas com maior frequência por mulheres (Tabela 1). Em um estudo baseado na população de 1.387 indivíduos da Suécia, foi observada uma intolerância ao odor geral em um terço dos indivíduos. A intolerância foi duas vezes mais comum nas mulheres do que nos homens.¹⁴ Dados sobre possíveis diferenças entre sexos são muito escassos. E por isso são necessárias investigações mais extensas, especialmente, quando se considera que uma maior prevalência de intolerância a odor nas mulheres pode, em parte, explicar por que as mulheres são mais propensas a sofrer de enxaqueca, embora homens e mulheres processem estímulos olfativos de forma semelhante.²

No presente estudo, foram avaliados os pacientes quanto à osmofobia no período intercrise da migrânea, entretanto sabe-se que essa é mais proeminente durante ataques agudos de enxaqueca, mas o desconforto pode persistir entre os períodos

de crise em um subconjunto de migranosos.¹⁵ No período entre as crises, os migranosos podem detectar o odor de vanilina, um estimulante olfatório puro em concentrações fracas quando comparados com os não migranosos. Acetona, que estimula tanto as terminações nervosas olfatórias como as terminações do nervo trigêmeo na mucosa nasal, é detectada em baixas concentrações em enxaquecosos, os quais reportam sensibilidade olfatória durante as crises quando comparados com voluntários.⁵

Em um estudo realizado no departamento de neurologia da Universidade Dokkyo no Japão, com 80 pacientes enxaquecosos, 63% relataram osmofobia e, desses, 36% interpretaram como os mais ofensivos os odores de perfume e fumaça de cigarro, sugerindo que os pacientes deveriam evitar esses desencadeantes.¹⁶

Na amostra avaliada, a minoria dos pacientes desenvolveu crise de dor e, desses, 79,1% foi capaz de identificar o odor causador. O objetivo do estudo ao analisar a capacidade de desencadear crises de cada odor apresentado, era identificar uma essência que funcionasse como o principal gatilho, tentando caracterizar uma sensibilidade olfatória individual para portadores de migrânea, em oposição à população em geral. Porém, na amostra testada não foi encontrada essa associação. Apesar da essência menta/hortelã ter sido a principal responsável pela crise de dor não houve significância estatística e os intervalos de confiança foram grandes e se sobrepuseram uns aos outros (Tabela 2).

Por outro lado, foi verificado que todos os pacientes nos quais foi desencadeada crise de dor por osmofobia atribuíram notas mais altas a todos os odores testados (Tabela 3). Em outro estudo que analisou o limiar olfativo para acetona e vanilina em 20 pacientes com enxaqueca e 21 controles, sendo constatado que o limiar olfativo para a vanilina foi menor em pacientes com enxaqueca.^{17,18} Sendo assim, pode-se questionar se a sensibilidade olfatória nos migranosos estaria relacionada a um estimulante específico ou há apenas um limiar reduzido para odores. Como não foram avaliados limiares olfativos, nenhuma conclusão a esse respeito foi estabelecida.

Sabe-se que a osmofobia refere-se a uma sensibilidade aumentada a certos odores durante os ataques de enxaqueca, o que pode levar o indivíduo a evitar esses odores capazes de agravar os sintomas migranosos desses. Apesar dessas associações confirmadas, a osmofobia permanece subentendida como um sintoma associado à enxaqueca, e suas implicações clínicas são subinvestigadas.¹⁹

Osmofobia foi correlacionada positivamente com o número de sintomas de migrânea, o que pode indicar que os pacientes portadores de osmofobia são mais “migranosos” que os seus homólogos não

portadores.¹⁹ Ao avaliar os resultados obtidos nesta pesquisa, na tentativa de reafirmar a osmofobia como utilidade diagnóstica na enxaqueca, os pacientes que declararam tê-la conferiram notas mais altas para todos os odores (Tabela 4). Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, que comparou pacientes migranosos com e sem osmofobia, além de indivíduos saudáveis. Nesses, os pacientes enxaquecosos com e sem osmofobia, classificaram, os odores como menos agradáveis do que o grupo controle.²⁰

Nosso estudo apresentou como limitação o seu desenho, já que esse avaliou uma população exclusivamente de pacientes migranosos com e sem osmofobia, diferindo de outros trabalhos em que foram comparados pacientes saudáveis e migranosos com osmofobia, que ainda foram subdivididos em grupos de pacientes com enxaqueca com aura e sem aura.¹⁵ Outro fator a ser considerado pode ser o tempo de observação desses pacientes. Estudos relatam que a dor pode ser desencadeada em até 48 horas pós-exposição.²

Portanto, estudos futuros são necessários para definir se odores específicos seriam mais ou menos ofensivos à portadores de migrânea ou se esses apresentam apenas um baixo limiar a estímulos olfatórios.

CONCLUSÃO

A prevalência de osmofobia nos enxaquecosos no período intercrise foi de 61,7%. As essências testadas foram capazes de funcionar como gatilhos de dor em 30,5% nos pacientes, porém não foi encontrado um odor que se destacasse na capacidade de desencadear crises em pacientes migranosos.

REFERÊNCIAS

1. Silva-Néto RP. Osmofobia e cefaleia desencadeada por odores em pacientes com migrânea e cefaleia do tipo tensional [Dissertação]. Pernambuco: Universidade Federal de Pernambuco; 2012.
2. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, Hillert L, Lodin K, Waldenlind E. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14: 244-51.
3. Lima AM, Sapienza GB, Giraud VO, Fragoso YD. Odors as triggering and worsening factors for migraine in men. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69(2B):324-7.
4. Silva-Néto RP, Rodrigues ÂB, Cavalcante DC, Ferreira PH, Nasi EP, Sousa KM, et al. May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches?. *Cephalgia.* 2016; 37(1): 20-8.
5. Harriott AM, Schwedt TJ. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18: 458.
6. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66(3A): 494-9.
7. Silva-Néto RP, Peres MF, Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalgia.* 2014; 34(1): 14-21.
8. Borini CB, Gatti FR, Grezos RML, Fragoso YD. Odors as triggering and worsening factors in migraine. *Rev Neurocienc.* 2008; 16(1): 38-40.
9. Rocha-Filho PAS, Marques KS, Torres RCS, Leal KNR. Osmophobia and headaches in primary care: prevalence, associated factors, and importance in diagnosing migraine. *American headache Society.* 2015; 55(6): 840-5.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
11. Nascimento KO, Ribeiro DF, Batista E. Reconhecimento de aromas e aplicação de testes afetivos como forma de aprendizado. *E-xacta.* 2014; 7(1): 139-45.
12. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984 Mar; 32(3): 489-502.
13. Bordini CA, Roesler C, Carvalho DS, Macedo DDP, Piovesan É, Melhado EM, et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks – a Brazilian consensus. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016; 74(3):262-71.
14. Johansson A, Brämerson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Prevalence and risk factors for self-reported odour intolerance: the Skövde population-based study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Aug; 78(7):559-64.
15. Marmura MJ, Monteith TS, Anjum W, Doty RL, Hegarty SE, Keith SW. Olfactory function in migraine both during and between attacks. *Cephalalgia.* 2014; 34(12):977-85.

16. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Aiba S, Hirata K. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia*. 2011 Apr; 31(9):1023–28.
 17. Snyder RD, Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia*. 1997 Nov; 17(7):729-32.
 18. Silva-Néto RP. Odores e Cefaleia: dores que vêm pelo olfato. Teresina: Edição do Autor; 2016.
 19. Wang YF, Fuh JL, Chen SP, Wu JC, Wang SJ. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. *Cephalalgia*. 2012; 32(16):1180–88.
 20. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, Chazot G, Valade D, Ryvlin P. Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia*. 2006 Sep; 26(9):1123-30
-