**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**
**FACULDADE DE MEDICINA DE 1RIBEIRÃO PRETO**

NATÁLIA DE OLIVEIRA SILVA

# Análise das lesões de substância branca identificadas por Ressonância Magnética de mulheres portadoras de migrânea.

Ribeirão Preto
2021

**NATÁLIA DE OLIVEIRA SILVA**

# Análise das lesões de substância branca identificadas por Ressonância Magnética de mulheres portadoras de migrânea.

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.**

**Área de concentração: Neurologia**

**Subárea: Neurologia Clínica**

**Orientadora: Profa. Dra. Fabíola Dach**

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Silva, Natália de Oliveira

Análise das lesões de substância branca identificadas por ressonância magnética de mulheres portadoras de migrânea. Ribeirão Preto - SP, 2021.
105f.: I.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Riibeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia. Subárea: Neurologia Clínica.

Orientadora: Dach, Fabíola

1. Migrânea. 2. Lesão de substância branca. 3. Ressonância Magnética. 4. Volumetria. 5. Morfometria

**Nome:** Silva, Natália de Oliveira

**Título:** Análise das lesões de substância branca identificadas por Ressonância Magnética de mulheres portadoras de migrânea.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Aprovada em:**

**Banca examinadora**

**Prof.Dr._____Instituição:_____**
**Julgamento:_____Assinatura:_____**

**Prof.Dr._____Instituição:_____**
**Julgamento:_____Assinatura:_____**

**Prof.Dr._____Instituição:_____**
**Julgamento:_____Assinatura:_____**

**Prof.Dr._____Instituição:_____**
**Julgamento:_____Assinatura:_____**

Dedico este trabalho aos meus pais, Altino e Laura, que incentivaram uma garotinha curiosa a estudar e se transformar em pesquisadora. Vocês me ensinaram que a busca pelo conhecimento nunca é em vão.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter guiado meus caminhos e me proporcionar saúde, sabedoria e resiliência para alcançar meus objetivos.

À minha família, pelo apoio em todas as etapas da minha trajetória. Ainda que minha jornada tenha me levado para destinos distantes, vocês sempre se fizeram presentes na minha vida e me ensinaram valores perenes.

Aos meus amigos, pelo companheirismo durante as horas de estudos e por propiciar bons momentos nas horas de descanso.

À Profª Fabíola Dach, por toda sua contribuição na minha formação enquanto neurologista e cefaliatra, pelo empenho em manter linhas de pesquisa em cefaleia, pela disponibilidade e paciência como minha orientadora e pelo exemplo de mulher forte e determinada a ser seguido.

À equipe do Centro de Ciências da Imagem e Física Médica - CCIFM HCRP USP, pela colaboração no processamento das imagens e durante a fase de treinamento com os *Softwares* utilizados.

À equipe de agendamento dos exames de ressonância magnética do Balcão 11 do Hospital das Clínicas FMRP USP, pela disponibilidade e boa vontade na adequação da agenda de exames.

À equipe de técnicos de radiologia do setor de Ressonância Magnética do HC-FMRP USP, pelo cuidado com os pacientes e expertise na execução dos protocolos de imagem das pesquisas do Projeto Temático de Migrânea.

Ao grupo de Fisioterapia em Cefaleia e Dor Têmporo Mandibular da USP RP, coordenado pela Profª Débora Bevilaqua Grossi, pela parceria frutífera no projeto temático de Migrânea, desde o delineamento da pesquisa e coleta dos dados até a produção de artigos científicos.

Aos pacientes e voluntários do ambulatório de cefaleia do HC-FMRP USP, pela confiança depositada na nossa equipe de pesquisa e pela esperança que os resultados científicos contribuam para compreensão da migrânea e dos que sofrem em decorrência dela.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação da FMRP-USP, por aprimorarem o conhecimento científico dos seus alunos e por incentivarem a construção de uma ciência baseada em bons preceitos técnicos e éticos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo apoio financeiro no desenvolvimento desse projeto de pesquisa.

"A história da ciência, como a de todas as ideias humanas, é uma história de sonhos irresponsáveis, obstáculos e erros. No entanto, a ciência é uma das poucas atividades humanas – talvez a única – em que os erros são criticados de forma sistemática e muitas vezes, ao longo do tempo, corrigidos".

**Karl Popper**

# RESUMO

SILVA, N.O. **Análise das lesões de substância branca identificadas por ressonância magnética de mulheres portadoras de migrânea. 2021.** 105f. Dissertação (Mestrado) em Neurologia - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A migrânea é uma cefaleia primária bastante prevalente e caracterizada por crises de dor pulsátil, unilateral, associada a náuseas e vômitos, foto e fonofobia. Acredita-se que os episódios repetidos de dor ao longo da vida sejam capazes de provocar alterações estruturais no sistema nervoso central; especialmente naqueles com elevada frequência de crises e nos portadores do subtipo migrânea com aura. As lesões de substância branca (LSB) são as alterações estruturais mais relatadas nos estudos de neuroimagem. Este trabalho propõe analisar as LSBs por meio de técnicas de volumetria e morfometria baseada em voxel (VBM). Para isso, foram selecionadas 60 voluntárias de um centro terciário de cefaleia, divididas igualmente em quatro grupos: migrânea sem aura (MoA), migrânea com aura (MA), migrânea crônica (MC) e controles (GC). As participantes foram submetidas a exame de ressonância magnética (RM) de 3,0T. As variáveis de LSB foram comparadas entre os grupos e também em relação às características clínicas da amostra. Os resultados mostraram que não houve diferença das variáveis de LSB entre os grupos. Houve correlação positiva entre a idade e o número e o volume total de LSBs, que se manteve na comparação categorizada por tamanho e por lobo cerebral, exceto para o lobo occiptal. O tempo de doença se correlacionou positivamente com o número e volume total de LSB, porém quando a variável foi controlada pela idade; a correlação foi significativa apenas para o lobo insular. A frequência de aura foi relevante para as LSBs dos lobos frontal e temporal. Não houve correlação estatística significativa com a frequência de crises, intensidade da dor e uso de medicação profilática.

Palavras-chave: 1. Migrânea. 2. Lesão de substância branca. 3. Ressonância Magnética. 4. Volumetria. 5. Morfometria.

## ABSTRACT

SILVA, N.O. **Analysis of white matter lesions identified by magnetic resonance in women with migraine.** 2021. 105f. Dissertation (Masters) in Neurology - Faculty of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Migraine is a very prevalent primary headache characterized by attacks of pulsatile, unilateral pain, associated with nausea and vomiting, photo and phonophobia. It is believed that repeated episodes of headache throughout life may cause structural changes in the central nervous system; especially in those patients with a high frequency of attacks and with the migraine with aura subtype. White matter lesions (WML) are the most reported structural changes in neuroimaging studies. This work analyzes LSBs using volumetry and voxel-based morphometry (VBM) techniques. Sixty volunteers from a tertiary headache center were selected and divided equally into four groups: migraine without aura (MoA), migraine with aura (MA), chronic migraine (CM) and controls (CG). The participants underwent 3.0T magnetic resonance imaging (MRI). WML variables were compared between groups and also in relation to the clinical characteristics of the sample. The results showed that there was no difference in WML variables between groups. There was a positive correlation between age and the number and total volume of WMLs, which remained in the comparison categorized by size and by brain lobe, except for the occipital lobe. Disease duration was positively correlated with the number and total volume of WML, but when the variable was controlled by age; the correlation was significant only for the insular lobe. Aura frequency was relevant for the frontal and temporal lobe WMLs. There was no statistically significant correlation with seizure frequency, pain intensity and use of prophylactic medication.

Keywords: 1. Migraine. 2. White matter lesions. 3. Magnetic Resonance. 4. Volumetry. 5. Morphometry.

# LISTA DE FIGURAS

**Figura 1 -** Vias e Conexões do sistema trigeminovascular ..... **20**

**Figura 2 -** Segmentação Manual das LSBs no 3D-Slicer ..... **34**

# LISTA DE TABELAS


**Tabela 1 -** Medidas resumo e comparação dos grupos para as variáveis de caracterização ..... **36**

**Tabela 2 -** Tabela cruzada de grupo e uso de profiláticos ..... **37**

**Tabela 3 -** Comparação dos grupos para as variáveis de LSB ..... **37**

**Tabela 4 -** Comparação dos grupos para as variáveis de razão ..... **40**

**Tabela 5 -** Correlação da idade com as variáveis de LSB ..... **44**

**Tabela 6 -** Correlação da frequência de crises com as variáveis de LSB ..... **48**

**Tabela 7** Correlação da intensidade da cefaleia com as variáveis de LSB ..... **52**

**Tabela 8 -** Correlação do tempo de doença com as variáveis de LSB ..... **58**

**Tabela 8.1 -** Correlação do tempo de doença com idade ..... **63**

**Tabela 8.2 -** Correlação do tempo de doença controlado pela idade com as variáveis de LSB ..... **64**

**Tabela 9 -** Correlação da frequência de aura com as variáveis de LSB ..... **68**

**Tabela 10 -** Comparação do uso de profiláticos para as variáveis de LSB ..... **71**

**Tabela 11 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de n° total LSB ..... **75**

**Tabela 12 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de n° LSB Lobo Frontal ..... **75**

**Tabela 13** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de n° LSB Lobo Temporal ..... **75**

**Tabela 14 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de n° LSB Lobo Insular ..... **75**

**Tabela 15 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de n° LSB Lobo Parietal ..... **76**

**Tabela 16 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de n° LSB Lobo Occiptal ..... **76**

**Tabela 17 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Pequenas ..... **76**

**Tabela 18 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Médias ..... **76**

**Tabela 19 -** Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Grandes ..... **77**

**Tabela 20 -** Comparação do n° de LSB entre os lobos cerebrais ..... **78**

**Tabela 21 -** Comparação aos pares do nº de LSB por lobo cerebral ..... **78**

**Tabela 22 -** Comparação do n° de LSB entre os lobos cerebrais ..... **79**

**Tabela 23 -** Comparação aos pares do nº de LSBs por lobo cerebral ..... **79**

**Tabela 24 -** Comparação da razão volume LSB / volume lobo entre os lobos cerebrais ..... **80**

**Tabela 25 -** Comparação aos pares da razão volume LSB / volume lobo por lobo cerebral ..... **80**

# LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1 –** Histograma do Nº de LSB nos grupos ..... 39

**Gráfico 2 –** Histograma do Volume de LSBs nos grupos ..... 39

**Gráfico 3 –** Boxplot da idade ..... 43

**Gráfico 4 –** Gráfico de dispersão da comparação do tempo de doença com a razão do volume de LSBs / volume total da substância branca ..... 57

**Gráfico 5 –** Gráfico de dispersão da comparação do tempo de doença com Nº total LSBs ..... 58

**Gráfico 6 –** Boxplot da frequência de aura ..... 58

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADC – Coeficiente de difusão aparente

AVCi – Acidente vascular cerebral isquêmico

CACNA1A – Canal de cálcio voltagem dependente

CADASIL – *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*

CGRP – Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

Cr – Creatina

DAC – Depressão alastrante cortical

DP – Desvio-padrão

DTI – *Diffusion Tensor Imaging*

FA – Anisotropia funcional

GC – Grupo Controle

IC – Intervalo de confiança

ICHD – *The International Classitification of Headache Disorders*

IHS – *International Headache Society*

ILS – Infarto Lacunar silencioso

IMC – Índice de massa corporal

LSB – Lesão de substância branca

MA – Migrânea com aura

MC – Migrânea crônica

MHF – Migrânea hemiplégica familiar

MoA – Migrânea sem aura

MOH – Medication overuse headache

MTI – *Magnetization Transfer Imaging*

NAA-N – N-acetil-aspartato

PACAP – polipeptídeo ativador da adenilato-ciclase pituitário

rho – coeficiente de correlação de Spearman

RM – Ressonância magnética

SCN1A – Canal de Sálcio voltagem dependente

VBM – Morfometria baseada em voxel

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO ..... 17
1.1. Migrânea ..... 17
1.1.1. Critérios diagnósticos e classificação ..... 17
1.1.2. Epidemiologia ..... 17
1.1.3. Fisiopatologia ..... 18
1.2. Lesões estruturais na migrânea ..... 23
1.3. Lesões de substância branca ..... 25
1.4. Volumetria e Segmentação ..... 27
1.5. Justificativa ..... 29

2. OBJETIVOS ..... 30
2.1. Objetivos gerais ..... 30
2.2. Objetivos específicos ..... 30

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS ..... 31
3.1. Casuística ..... 31
3.1.1. Critérios de inclusão ..... 31
3.1.2. Critérios de exclusão ..... 31
3.2. Procedimentos ..... 32
3.2.1. Aparelho e aquisição das imagens ..... 32
3.2.2. *Softwares* e Ferramentas ..... 33
3.2.3. Identificação e análise das lesões de substância branca ..... 33
3.3. Estatística ..... 34
3.4. Considerações éticas ..... 35

4. RESULTADOS ..... 35
4.1. Características demográficas ..... 35
4.2. Comparação dos grupos com relação às variáveis de LSB ..... 37
4.3. Comparação das variáveis de caracterização com relação às variáveis de LSB .. 42
4.4. Análise das variáveis dicotômicas com relação aos grupos ..... 74
4.5. Descrição dos infartos lacunares silenciosos ..... 77
4.6. Comparação das variáveis de LSB quanto à localização das lesões ..... 77

5. DISCUSSÃO..... 80

6. CONCLUSÃO ..... 91

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 92

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ..... 98

APÊNDICE B – Ficha de Aprovação 102

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Migrânea

### 1.1.1. Critérios Diagnósticos e Classificação

A migrânea caracteriza-se por ser uma cefaleia de caráter pulsátil, geralmente unilateral, que piora com atividade física e pode estar associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Apesar do quadro clínico característico, ainda há grande números de casos subdiagnosticados.

Em decorrência disso, a *International Headache Society* (IHS) resolveu padronizar os critérios diagnósticos das cefaleias primárias e secundárias a fim reduzir heterogeneidades e facilitar a identificação do diagnóstico em casos cuja apresentação não é clássica. O resultado desse trabalho foi a publicação *da International Classification of Headache Disorders* – ICHD, publicada pela primeira vez em 1988, que atualmente está na sua terceira edição publicada em 2018. Para este trabalho foi utilizada a versão beta da terceira edição, ICHD-3 *versão beta*, publicada em 2013. (2-4)

A migrânea também pode ser classificada quanto à presença ou ausência de aura. A aura migranosa se caracteriza por ser um sintoma neurológico transitório que costuma anteceder a fase de dor da crise migranosa. A migrânea com aura corresponde a, aproximadamente, um terço dos casos de migrânea.

Além disso, a migrânea pode ser classificada quanto à frequência de crises. Na forma episódica, o indivíduo possui menos de 15 dias de dor por mês nos últimos três meses; enquanto na forma crônica, possui 15 dias ou mais de dor por mês nos últimos 3 meses.

### 1.1.2. Epidemiologia

A migrânea é uma doença neurológica prevalente e representa o principal motivo de consulta ambulatorial com o neurologista. Está entre as principais causas mundiais de incapacidade, segundo a Organização Mundial de Saúde, pois reduz de maneira significativa a qualidade de vida.(5)

Estima-se que a migrânea atinja aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo, o que corresponde a uma prevalência de 14,4% da população mundial, sendo 18,9% no sexo feminino e 9,8% no sexo masculino. Na América Latina, o Brasil possui as maiores taxas de prevalência: 16,7% nas mulheres e 7,3% nos homens.(5, 6)

É uma doença que acomete predominantemente o sexo masculino antes da puberdade; porém após essa fase, há nítida predileção pelo sexo feminino, no qual é uma doença mais incapacitante. As mulheres tendem a ter crises mais intensas e frequentes, com mais sintomas associados e possuem maior taxa de cronificação da doença.

Apesar das altas taxas de prevalência e incidência, a migrânea ainda é uma doença pouco diagnosticada, sobretudo em países em desenvolvimento, onde há maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Um estudo populacional na América Latina revelou que 14% dos pacientes haviam se consultado com médico generalista, apenas 5% foram avaliados por um neurologista e 65% dos entrevistados que preenchiam critérios diagnósticos para migrânea não possuíam diagnóstico prévio. No Brasil, a prevalência de casos não-diagnosticados chega a 61%, mesmo em pacientes que passaram por atendimento médico no ano anterior. (5)

Além das dificuldades no diagnóstico, a migrânea possui sua relevância subestimada por não estar associada, na maior parte dos casos, a desfechos de alta morbimortalidade. Entretanto, quando não tratada adequadamente, a incapacidade se torna crescente com o aumento da frequência de crises, especialmente quando se torna crônica. Estima-se que 40% dos portadores de migrânea sejam candidatos a tratamento profilático; no entanto, apenas 13% fazem uso de profiláticos.(7).

A taxa de conversão anual da forma episódica para a forma crônica é de 2,5%; sendo maior o risco naqueles com frequência de crises igual ou superior a 4 episódios por mês. Os portadores de migrânea crônica possuem piores indicadores de qualidade de vida, mais comorbidades, maiores índices de abuso de analgésicos, mais sintomas associados, maior taxa de absenteísmo e frequentam mais os serviços de saúde.

A migrânea possui custos diretos relacionados à utilização dos serviços de saúde, realização de exames complementares e gastos com medicações, tanto nos atendimentos de emergência, quanto ambulatoriais.

Os custos indiretos envolvem absenteísmo e menor produtividade laboral, uma vez que atinge majoritariamente população jovem e economicamente ativa.

Devido tamanha relevância socioeconômica, o planejamento de estratégias para diagnóstico e tratamento adequados da migrânea são essenciais para a saúde pública.

### 1.1.3 Fisiopatologia

Os sintomas migranosos podem ser divididos cronologicamente em fase prodrômica, fase de aura, fase álgica e fase posdrômica. As fases podem se sobrepor e nem todas as crises migranosas possuem, necessariamente, todas as fases.

Os pródromos são os primeiros sintomas a surgir e podem anteceder a cefaleia em até três dias. Os mais frequentes são: fadiga, sensação de rigidez muscular, especialmente cervical, bocejos, alterações de humor, compulsões alimentares e hipersensibilidade à luz. Tais sintomas apontam o envolvimento do hipotálamo, tronco e sistema límbico nessa fase.(8)

O hipotálamo se destaca como potencial sítio anatômico na gênese das crises migranosas e possui papel importante na facilitação e amplificação da transmissão álgica durante a crise.

O sistema nervoso autônomo também participa da patogênese da fase premonitória. Gatilhos como estresse emocional e alterações de sono, bem como outras alterações na homeostase fisiológica e emocional são capazes de aumentar o tônus parassimpático e ativar vias nociceptivas. As projeções para o núcleo salivatório superior resultam na ativação de nociceptores periféricos e liberação de neuropeptídios pelos eferentes parassimpáticos que inervam as meninges e veias meníngeas.

O sistema trigeminovascular também sofre influência do hipotálamo, o qual controla o balanço entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Quando há predomínio da atividade excitatória, há mudança no padrão de disparos dos neurônios trigeminovasculares talâmicos que passam do modo de repouso para o modo tônico.

A progressão da fase premonitória para as fases seguintes parece ser influenciada pelo ciclo circadiano do tronco cerebral. Se a atividade cíclica do tronco encefálico está alta ocorre aumento do limiar para a transmissão dos sinais nociceptivos trigeminovasculares; se a atividade está baixa, tal limiar diminui e ocorre a transmissão dos sinais nociceptivos.

A fase de aura ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes e torna a crise migranosa ainda mais incapacitante. A aura migranosa se caracteriza clinicamente por sintomas neurológicos reversíveis, com duração de 5 a 60 minutos, tipicamente precedendo a cefaleia. Existem vários tipos de aura: visual, sensitiva, motora, de linguagem, de tronco cerebral e retiniana.

O fenômeno correspondente à fase de aura que se segue é a depressão alastrante cortical - DAC, que é caracteriza por uma onda lenta com velocidade de 2-6 mm/min que se propaga pelo córtex cerebral, causando despolarização neuronal e glial seguida por um período refratário de inibição prolongada da atividade cortical de até 30 minutos. Concomitante, ocorre uma onda de hiperemia no cérebro seguida por uma prolongada fase de oligoemia.

Alterações nos meios intra e extracelulares são responsáveis por deflagrar a DAC. Os neurônios corticais hiperexcitáveis passam por repetidas despolarizações e repolarizações levando ao aumento do potássio extracelular. Associado ao efluxo de potássio ocorrem

alterações do gradiente iônico da membrana celular que levam ao influxo de sódio e cálcio, além da liberação de glutamato. Acredita-se que a DAC seja propagada por meio de *gap junctions* entre os neurônios e células da glia e possa ativas a nocicepção trigeminal.

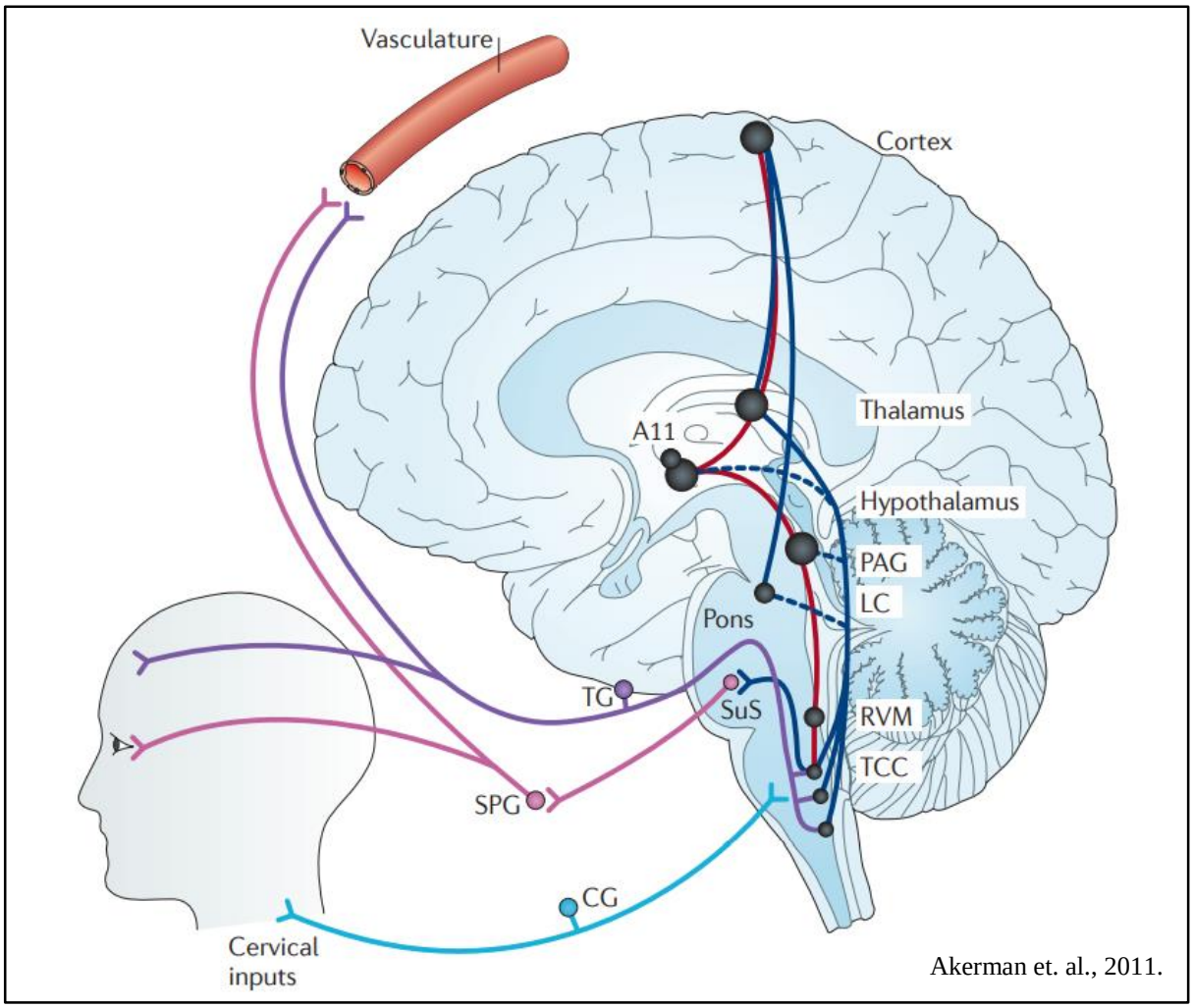
O caráter pulsátil da cefaleia migranosa decorre da ativação da via trigeminovascular responsável pela convergência dos sinais nociceptivos trigeminais. As fibras nociceptivas do gânglio trigeminal são responsáveis pela inervação das meninges e artérias cerebrais, especialmente pelo ramo oftálmico do nervo trigêmeo. Além disso, o gânglio trigeminal recebe aferências da pele adjacente, músculos pericranianos e paraespinhais e outras estruturas inervadas pelas raízes cervicais C1 e C2. Essa convergência de aferências pode explicar a ocorrência de dor referida em estruturas extracranianas como, por exemplo, a queixa de cervicalgia durante a crise migranosa.(9)

As vias ascendentes do sistema trigeminocervical transmitem os sinais nociceptivos para núcleos talâmicos, hipotalâmicos e gânglios da base; posteriormente para múltiplas áreas corticais. A ativação dos córtices visual, olfativo e auditivo podem explicar a fotofobia, a osmofobia e a fonofobia características da crise. Além disso, há envolvimento de áreas responsáveis pelo processamento cognitivo e emocional da dor.

Posteriormente, os sinais nociceptivos são transmitidos para múltiplas áreas corticais. A ativação dos córtices visual, olfativo e auditivo podem explicar a fotofobia, a osmofobia e a fonofobia características da crise. Além disso, há envolvimento de áreas responsáveis pelo processamento cognitivo e emocional da dor.

As principais vias e conexões do sistema trigeminovascular e do complexo trigeminocervical estão expostas na figura 1.

Figura 1 – Vias e Conexões do sistema Trigeminovascular




Cervical inputs – aferencias cervicais. CG – gânglio cervical. SPG – gânglio esfenopalatino. TG – gânglio trigeminal, SuS – núcleo salivatório superior. Pons – ponte. TCC – complexo trigeminocervical. RVM – bulbo rostroventromedial. LC – locus ceruleus. PAG – substância cinzenta periaquedutal. Hypothalamus – hipotálamo. Thalamus – tálamo. A11 – núcleo dopaminérgico A11

Acredita-se que substâncias liberadas localmente durante a DAC como glutamato, substância P, íons hidrogênio, potássio, glutamato, óxido nitroso e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina - *CGRP* sejam responsáveis por ativar perifericamente os nociceptores da dura-máter. Os nociceptores durais, por sua vez, liberam além do CGR, o polipeptídeo ativador da adenilato-ciclase pituitário – *PACAP*, ambos responsáveis por sustentar processos de inflamação neurogênica estéril, que culmina na vasodilatação arterial, degranulação mastocitária nas vênulas pós-capilares e extravasamento plasmático. (1, 10, 11)

Centralmente, a DAC é responsável por ativar os núcleos trigeminais espinhais. Além disso, postula-se a existência de uma via intrínseca pela qual a DAC consiga desinibir neurônios sensitivos trigeminais centrais

A sensibilização periférica é resultante da sensibilização dos neurônios periféricos trigeminovasculares aos estímulos nociceptivos da dura-máter; o limiar de disparo desses neurônios diminui e ocorre aumento da magnitude da resposta aos estímulos dolorosos. O CGRP parece exercer papel essencial na deflagração e manutenção da sensibilização periférica. (10, 12)

Já a sensibilização central decorre da sensibilização dos núcleos trigeminais espinhais, o que explica a ocorrência de alodínia no segmento cefálico, enquanto a sensibilização talâmica explica a alodínia em segmentos extracefálicos. A presença de alodínia cutânea é um fator de risco para progressão de migrânea episódica para crônica.(13)

Atualmente, reconhece-se que o estado de hiperexcitabilidade neuronal ou a carência do fenômeno de atenuação frente a estímulos repetitivos visto do cérebro de portadores de migrânea seja resultado da interação entre fatores genéticos e epigenéticos.

As primeiras alterações genéticas descobertas foram mutações genéticas simples associadas a formas raras de migrânea, como as migrâneas hemiplégicas de origem familiar – MHF e aquelas associadas a arteriopatias como CADASIL - *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*; ambas doenças com padrão de herança autossômica dominante.

A migrânea hemiplégica familiar é uma forma incomum de migrânea com aura e possui três subtipos. Na MHF1, as mutações localizam-se no cromossomo 19p13 que codifica a subunidade α1 do canal de cálcio voltagem dependente – *CACNA1A*, que controla a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Na MHF2, a mutação encontra-se no cromossomo 1q23, o qual codifica a subunidade α2 da Na/K ATPase, que participa da recaptação de glutamato na fenda sináptica e é expressada pelas células da glia. A MHF3 está associada à mutação no cromossomo 2q24 responsável por codificar a subunidade α1 do canal de sódio voltagem dependente – *SCN1A*, os quais estão presentes nas membranas de interneurônios inibitórios. Já no caso do CADASIL, acredita-se que a doença seja causada por uma mutação do gene NOTCH3.

Mais de 38 *loci* genômicos associados com a migrânea já foram catalogados em estudos populacionais, alguns deles estão associados à regulação da neurotransmissão do glutamato (*MTDH*, *LRP1* e *MEF2D*), outros regulam o desenvolvimento sináptico e plasticidade (*ASTN2* e *FHL5*), alguns estão relacionados a canais iônicos (*KCNK5* e *TRPM8*) e homeostase iônica (*SLC2* e *locus* próximos ao *ITPK1* e *GJA10*).(10)

Portanto, a crise migranosa resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. O indivíduo geneticamente suscetível possui menor limiar para deflagrar uma crise quando exposto a gatilhos endógenos e exógenos.

### 1.2. Lesões estruturais na Migrânea

A definição do diagnóstico de migrânea depende, a priori, da anamnese e do exame neurológico cuidadosos, com características que preencham os critérios diagnósticos estabelecidos pela IHS. Entretanto, uma parcela dos pacientes é submetida a exames de neuroimagem no intuito de descartar cefaleias secundárias ou, até mesmo, por ansiedade e insegurança pela não solicitação de um exame complementar. (14)

Ainda na década de 80, estudos seminais que utilizaram tomografia computadorizada de crânio verificaram que a maioria dos exames eram normais, embora atrofia, alterações isquêmicas e edema cerebral também tenham sido relatados. (15-17)

Os primeiros estudos com enfoque na identificação de alterações estruturais nos pacientes com migrânea por meio de ressonância magnética datam da década de 1990. Nessa época, o conhecimento sobre a fisiopatologia da migrânea, bem como a qualidade da neuroimagem dos aparelhos de RM eram limitados. Apesar disso, muitos pesquisadores identificaram lesões estruturais nos pacientes migranosos. (18)

Os estudos seminais que utilizaram técnicas de morfometria baseada em voxel – VBM, uma técnica de análise automatizada bastante sensível, não evidenciaram mudanças estruturais macroscópicas nos cérebros de pacientes portadores de migrânea quando comparados a controles. (19)

Com o desenvolvimento de aparelhos de ressonância magnética de maior resolução, vários autores começaram a publicar achados de redução da densidade da substância cinzenta em diversos sítios anatômicos dos cérebros dos migranosos.

As alterações encontradas mais frequentes foram a redução da substância cinzenta no córtex cingulado anterior, córtex frontal e temporal, com destaque para redução focal significante no giro temporal superior direito, giro frontal superior direito e giro pré-central esquerdo. Outros sítios de redução relatados foram: amígdala, opérculo parietal, giros frontais e ínsula bilateral. Por outro lado, algumas pesquisas revelaram aumento da densidade da substância cinzenta periaquedutal e ponte dorso lateral. (20)

Tais estudos levantaram questionamentos sobre a natureza “benigna” atribuída à migrânea até então por se tratar de uma cefaleia primária com apresentação em crises e pacientes assintomáticos no período interictal na maior parte dos casos; mas que poderia se

tratar de uma condição progressiva capaz de causar alterações permanentes no sistema nervoso central.

Nesse sentido, encontrou-se correlação positiva entre o grau de redução volumétrica da substância cinzenta nos lobos frontais, tronco encefálico e cerebelo e o maior tempo de doença e/ou frequência de crises. Essa correlação foi mais evidente no grupo de migrânea crônica, o qual apresentou redução mais acentuada no córtex cingulado anterior bilateral. (21)

Contraditoriamente, outro trabalho encontrou redução da ínsula bilateral, córtices motor, pré-motor, pré-frontal, cingulado, parietal posterior e orbitofrontal; mas sem correlação clínica com frequência de crises ou tempo de doença.(22)

Estudos que utilizaram sequências de imagem por tensor de difusão (DTI) e morfometria baseada em voxel (VBM) notaram redução na espessura do córtex somatossensitivo e aumento da densidade do caudado, além das alterações já citadas. No entanto, questiona-se se tais alterações são específicas para migrânea, pois achados similares já foram observados em paciente portadores de outras dores crônicas. (23)

Outro estudo utilizou anisotropia funcional (FA), além das análises de DTI e VBM e identificou valores reduzidos de FA no lobo frontal superior, lobo frontal médio, tronco encefálico e cerebelo. Também encontrou redução da densidade da substância cinzenta frontal e da substância branca frontal, occiptal e parietal. Os pacientes com maior frequência de crises, mais de 3 crises por mês, tiveram maior redução da densidade do hipocampo esquerdo, do giro frontal superior esquerdo, do lobo parietal inferior e da substância branca do lobo frontal direito e aumento da densidade do lobo parietal esquerdo. Em relação à duração da doença, os indivíduos com mais de 15 anos de histórico de migrânea tiveram menor densidade de substância negra nos núcleos da base e no bulbo, concomitantemente com aumento da densidade da substância branca no cerebelo e redução da FA no lobo frontal direito. (24)

Um estudo de VBM mais recente, comparou de maneira global a substância cinzenta do cérebro de migranosos, com e sem aura, e indivíduos saudáveis. Não foram encontradas diferenças na substância cinzenta dos indivíduos portadores de migrânea com aura versus migrânea sem aura. (25)

Assim, persistem dúvidas se os ataques repetidos de dor são capazes de provocar dano seletivo em áreas envolvidas no processamento central da dor ou se as alterações vistas são reversíveis. A correlação dos estudos de imagem estáticos que avaliam alterações estruturais com estudos de neuroimagem funcional pode trazer esclarecimentos sobre o possível caráter progressivo da migrânea e sobre a neuroplasticidade induzida por estímulos nociceptivos repetidos. (26)

### 1.3. Lesões de Substância branca

Entre todas as alterações estruturais relacionadas à migrânea desde o advento de novas técnicas de neuroimagem, as mais comuns e mais estudadas são as lesões de substância branca (LSBs). Tais lesões são vistas como focos de hipersinal FLAIR/T2 à ressonância magnética e geralmente caracterizam-se por serem pequenas e de localização periventricular ou na substância branca profunda. (27)

No entanto, as lesões de substância branca podem ser achados inespecíficos e seu significado clínico ainda é incerto. Em indivíduos assintomáticos sua prevalência aumenta com a idade e podem ser encontradas em 11% da população na quarta década de vida e em 83% na sétima década de vida. Além disso, outras patologias além da migrânea são capazes de causar LSB tais como doenças desmielinizantes, reumatológicas e cerebrovasculares. (28).

Até o momento os estudos sobre LSB em paciente migranosos foram heterogêneos quanto à amostra populacional, à qualidade dos exames de ressonância magnética, à presença de fatores de risco cerebrovasculares, à frequência de crises e nem sempre seguiam os critérios diagnósticos e a classificação da IHS.

Igarashi *et al*. realizaram exames de RM em 91 pacientes migranosos em um aparelho de 0,5T e cortes com espessura de 10 mm e encontraram focos hiperintensos na sequência T2 em 39,6% da amostra. Embora houvesse questionamentos a respeito da relação dos focos hiperintensos com fatores de risco cardiovasculares e idade dos pacientes, observou-se que um grupo de pacientes com menos de 40 anos e sem fatores de risco cardiovasaculares possuía uma incidência significativamente maior de alterações à RM (29,4%) quando comparados aos controles saudáveis (11,4%). (29)

Ainda no mesmo ano, Osborn *et al*. fizeram estudo semelhante em 41 pacientes, porém com aparelhos de RM de 1,0T ou 1,5T e cortes de 5-6mm de espessura e encontraram uma incidência de alterações estruturais muito inferior ao estudo prévio. Focos hiperintensos na substância branca foram identificados em apenas 5 pacientes, dos quais apenas 3 possuíam imagem superior a 40 anos. No entanto, a amostra do estudo era relativamente pequena, predominantemente masculina, o que difere do padrão epidemiológico conhecido e não seguia os critérios diagnósticos da IHS. (18)

Em um estudo ainda menor, com 18 pacientes, mas que selecionou apenas portadores de migrânea com aura visual, Ziegler *et a*l. identificaram pequenas lesões na substância branca subcortical em 3 pacientes e em 2 controles saudáveis; entretanto 1 indivíduo da amostra possuía infartos corticais. Embora a relação dos achados com a ocorrência das crises

migranosas com aura não tenha sido comprovada devido à significância estatística, levantou-se o questionamento sobre o papel da aura em uma possível oligoemia cortical que pudesse levar a tais infartos. (30)

Em estudo subsequente com 38 pacientes submetidos a exames de RM em aparelho de 1,5T, Fazekas *et al*. demonstraram ocorrência duas vezes maior de anormalidades na neuroimagem nos portadores de migrânea quando comparados aos controles, sendo as alterações mais comuns hiperintensidades puntiformes da substância branca profunda profunda ou subcortical. No entanto, tais lesões são consideradas inespecíficas e embora possam estar relacionadas à idades e fatores de risco cardiovasculares, também podem ocorrer em indivíduos saudáveis e sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos. O diferencial desse estudo foi a comparação entre os indivíduos migranosos com e sem aura: 53% dos pacientes com aura possuíam lesões *versus* 18% dos pacientes sem aura. Peculiarmente, dois terços do grupo de pacientes portadores de migrânea com aura possuíam fenômenos sensitivos, motores ou de linguagem associados à aura visual clássica; o que difere de outras casuísticas populacionais, nas quais a aura visual isolada é o tipo de aura mais comum. (31)

Em contraponto a tal estudo, Cooney *et al*. realizaram estudo com 195 pacientes, dos quais 16% possuíam alterações na substância branca, mas tal incidência caía para 6% no subgrupo com menos de 50 anos e sem fatores de risco cardiovasculares ou doenças desmielinizantes e/ou imunomediadas. Portanto, concluíram que o aumento da frequência de alterações na substância branca estava mais relacionado à idade e a outros fatores de risco como sexo, subtipo de migrânea ou duração dos sintomas migranosos. (32)

Na década seguinte surgiram questionamentos se as alterações vistas nos exames de RM de paciente migranosos, especialmente se as lesões subclínicas poderiam representar um risco aumentado para doenças cerebrovasculares. A primeira metanálise realizada sobre o assunto incluiu apenas estudos de caso-controle e concluiu que os portadores de migrânea, possuíam maior risco para desenvolver LSBs. Esse risco seria maior entre os pacientes mais jovens, os quais possuem menos fatores de risco cerebrovasculares. Por fim, a metálise sugere estudos prospectivos sobre o assunto.

Nesse contexto, se destaca o estudo MRI CAMERA, primeira coorte realizada para avaliação de LSBs em portadores de migrânea. A análise inicial, do *baseline*, demonstrou maior prevalência de lesões hiperintensas de substância branca, bem como de lesões compatíveis com infartos silenciosos cerebelares entre migranosos. Os infartos cerebelares ocorreram em 8,1% dos pacientes portadores de migrânea com aura, em 2,2% nos portadores de migrânea sem aura e em 0,7% dos controles. O maior risco (*odds ratio* 15,8%) acontece na migrânea com aura

com uma frequência de pelo menos uma crise por mês. O enfoque de tal estudo foram os territórios irrigados por circulação posterior, uma vez que, acredita-se que tais regiões sejam mais suscetíveis aos fenômenos de hipoperfusão relacionados às alterações hemodinâmicas que ocorrem na fisiopatologia da migrânea. De fato, as alterações mais pronunciadas foram encontradas no subgrupo de migrânea com aura, no qual mais de 80% dos infartos se localizam em áreas de circulação posterior, destes mais de 90% em zonas de fronteira do cerebelo e o restante no tálamo. Em relação às lesões supratentoriais, não foram encontradas lesões nos lobos occiptais, regiões comumente afetadas nos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCis) com sintomas clínicos relacionados à migrânea. (33)

Quanto às lesões de substância branca, o mesmo estudo não encontrou diferenças nas LSB periventriculares entre os grupos de migrânea e o grupo controle; também não houve variação quanto ao gênero, subtipo de migrânea e frequência de crises. Entretanto, notou-se risco aumentado de LSB profunda nas mulheres portadoras de migrânea e, embora o risco tenha sido similar entre os grupos de migrânea com e sem aura, foi maior entre as mulheres com maior frequência de crises e uso prolongado de contraceptivos orais. (34)

Alguns estudos investigaram a existência de LSB em outros tipos de cefaleia e comparam com as LSBs encontradas nos portadores de migrânea. Kurth *et al*. realizaram estudo de base populacional que evidenciou que o antecedente de cefaleia intensa está relacionado a maiores volumes de LSB, porém não houve diferença entre os grupos de migrânea e outras cefaleias. Também encontrou associação entre migrânea com aura e maiores volumes de LSB profundas; mas não encontrou diferenças nos grupos de migrânea sem aura e outros tipos de cefaleia. Também não houve associação da migrânea e LSB quando se analisou idade, gênero, antecedentes de hipertensão arterial e tabagismo; pelo contrário, houve correlação positiva com volume total de LSB apenas nos indivíduos com mais de 70 anos de idade e portadores de cefaleia não migranosa. (24)

Outro estudo avaliou a ocorrência de LSB no paciente portadores de migrânea crônica associada ou não à cefaleia por abuso de analgésico (MOH). As mulheres portadoras de migrânea crônica sem MOH tiveram maior prevalência de LSB em relação ao grupo de migrânea crônica com MOH e grupo controle; não houve diferença significativa entre os homens. Portanto, não ficou claro se o abuso de medicações abortivas de crise migranosa influencia no aparecimento das LSB. (35)

As lesões de substância branca quando avaliadas por métodos de RM quantitativa com realização de espectroscopia, difusão e perfusão mostraram aumento dos valores de coeficiente de difusão aparente (ADC), aumento dos tempos de relaxamento em T2, diminuição na

concentração de N-acetil-aspartato (NAA) e creatina (Cr). O fluxo e volume sanguíneos estavam reduzidos nas regiões intralesionais, mas não houve diferença na comparação com controles. Também não houve diferença entre pacientes com aura e sem aura. Entretanto, os achados relatados podem representar dano tecidual com perda axonal, redução da densidade das células da glia com comprometimento do metabolismo energético, aumento do espaço extracelular, aumento da quantidade de água no meio extracelular e diminuição do fluxo e volume sanguíneos nas hiperintensidade de substância branca. (36)

### 1.4. Volumetria e Segmentação de LSB

A quantificação volumétrica das LBS é uma ferramenta útil para rastreamento, seguimento evolutivo e prognóstico de doenças, bem como para pesquisas em neurociências, uma vez que as LSB estão associadas à perda mielínica e/ou axonal, à rarefação neuronal e à gliose moderada. Dessa maneira, considera-se a possibilidade das LSB serem um biomarcador importante na migrânea. (37)

A quantificação e análise volumétrica das lesões de substância branca envolvem um pré-processamento das imagens para obtenção de máscaras de substância branca, por meio de VBM.

A VBM compara diferentes cérebros baseada numa análise voxel-a-voxel após os campos de deformação terem sido usados para normalizar espacialmente as imagens. O objetivo da VBM é identificar diferenças locais na composição dos tecidos cerebrais, enquanto desconsidera diferenças grosseiras de anatomia e posição da imagem. As imagens estruturais passam pro processo de normalização espacial no mesmo espaço estereotáxico, após as imagens normalizadas são segmentadas em substância branca e cinzenta e, finalmente, realiza-se um análise estatística para localizar diferenças significativas entre dois ou mais grupos. (38, 39)

A normalização espacial envolve o registro das imagens individuais de RM no mesmo *template* de imagem. Um *template* ideal consiste na média de uma grande quantidade de exames de RM registrados no mesmo espaço estereotáxico. As imagens normalizadas espacialmente devem ter alta resolução (1 mm ou 1,5 mm de voxel isotrópico) para que a segmentação entre substância branca e cinzenta não seja prejudicada pelos efeitos de volume parcial, que acontece quando os voxels contém uma mistura de diferentes tipos de tecido.

Portanto, a VBM tenta identificar diferenças na concentração e volume locais das substâncias branca e cinzenta após descontar diferenças morfológicas globais. Por exemplo, numa normalização espacial perfeita, todas as imagens segmentadas apareceriam idênticas e nenhuma diferença significativa seria detectada numa escala local.

O passo seguinte é a segmentação em substância branca, substância cinzenta, líquor. Isso é obtido pela combinação de mapas de probabilidade que codificam o conhecimento da distribuição espacial de diferentes tecidos em indivíduos normais com a análise em *cluster* do modelo de mistura que identifica distribuições na intensidade do voxel de um tecido específico. Nessa etapa também ocorre a correção das imagens não-uniformes que poderiam provocar variações sutis de intensidade causadas por diferentes posicionamentos das estruturas cranianas dentro da bobina do aparelho de RM.

Posteriormente, as imagens passam por uma etapa de atenuação para garantir que cada voxel da imagem contenha uma média da quantidade de substância branca ou cinzenta dos voxels adjacentes. Isso favorece a normalização dos dados para realização de análise estatística com testes paramétricos.

Quando o objetivo da análise é identificar diferenças regionais de volume de um tecido em particular, seja de substância branca ou cinzenta, é necessário que a informação sobre os volumes absolutos seja preservada. Para isso, uma etapa adicional, chamada modulação, é realizada para compensar o efeito da normalização espacial e consiste em multiplicar o tecido normalizado espacialmente pelo seu volume relativo antes e depois da normalização espacial.

Parada a segmentação das LSB, a sequência FLAIR é mais adequada para a supressão do sinal do líquor e realça o contraste entre as LSB e os tecidos normais adjacentes, por isso é a sequência de RM mais utilizada para segmentação. (37)

Existem diferentes métodos para segmentação das LSBs. Recentemente foram propostos métodos automatizados que requerem menor esforço no pré-processamento; entretanto tais métodos possuem limitações na identificação das lesões pequenas e profundas, que são as mais comuns em adultos jovens. Além disso, podem apresentar falhas relacionadas ao contraste da imagem, pois as lesões com baixa intensidade próximas ao córtex podem ser subestimadas devido à intensidade de sinal mais próxima à substância cinzenta. Por isso, a segmentação manual ainda é considerada padrão-ouro, apesar de ser mais trabalhosa e do potencial risco de viés pelo examinador das imagens. (40, 41)

### 1.5. Justificativa

O avanço dos estudos de neuroimagem proporcionou uma nova compreensão dos aspectos estruturais e funcionais da fisiopatologia da migrânea. Embora já exista literatura sobre alterações de substância branca subcortical nos pacientes migranosos, este estudo compara, de maneira inédita, as características das lesões de substância branca entre diferentes grupos: migrânea episódica com e sem aura, migrânea crônica e controles.

Além disso, a análise quantitativa por meio de volumetria das lesões de substância branca propicia melhor avaliação do quão representativa é a parcela de de substância branca acometida em relação ao volume total de substância branca e volume dos lobos cerebrais, uma vez que o volume cerebral e de suas estruturas varia entre os indivíduos.

A identificação de alterações estruturais no cérebro de migranosos por meio de métodos de neuroimagem não-invasivos e utilização de softwares acessíveis e de fácil utilização traz novas perspectivas sobre a avaliação do impacto da migrânea na macro-arquitetura do sistema nervoso central.

# 2. OBJETIVOS

## 2.1. Objetivos gerais

2.1.1. Caracterizar as lesões de substância branca em mulheres portadoras de migrânea quanto à presença, número, volume e localização das referidas lesões.

2.1.2. Comparar a ocorrência e as características das lesões de substância branca entre os grupos: migrânea sem aura (MoA), migrânea com aura (MA), migrânea crônica (MC) e grupo controle (GC).

## 2.2. Objetivos específicos

2.2.1 Avaliar se as características das lesões de substância branca de mulheres com migrânea diferem quanto à idade, ao tempo de evolução da doença, à ocorrência ou não de aura, à frequência de crises, à duração das crises, à intensidade da dor e à realização de tratamentos específicos.

2.2.2. Realizar análise volumétrica das LSB e classificá-las em lesões pequenas, médias ou grandes.

2.2.3. Comparar o número e volume das LSB entre os grupos estudados.

2.2.4. Comparar a ocorrência de LSB entre regiões supratentoriais (lobos cerebrais) e infratentoriais (tronco cerebral e cerebelo)

2.2.5. Comparar as variáveis de LSB entre os lobos cerebrais

2.2.6. Avaliar se o volume total das LSB é significativo frente ao volume total de substância branca de cada voluntária e ao volume de cada lobo cerebral.

2.2.7. Descrever a ocorrência de infartos lacunares silenciosos na amostra.

# 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

## 3.1. Casuística

Este estudo foi conduzido entre março de 2017 e outubro de 2018. Foram recrutadas ao todo 60 mulheres, com idades entre 18 e 55 anos e divididas em 4 grupos de 15 mulheres cada (migrânea sem aura - MsA, migrânea com aura - McA, migrânea crônica - MC, indivíduos controle - GC).

A seleção de voluntárias ocorreu no ambulatório de cefaleia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). Os diagnósticos foram realizados por neurologistas especialistas em cefaleia e basearam-se na 3ª versão da Classificação Internacional das Cefaleias. (2)

Durante a entrevista estruturada foram obtidos os seguintes dados clínicos: idade, frequência de crises avaliada em número de dias de dor no último mês, frequência de aura em números de dias com aura no último mês, intensidade da dor em escala verbal de 0 a 10, tempo de doença calculada pelos anos de evolução da doença desde o início dos sintomas e uso ou não de medicações para tratamento profilático da migrânea.

Todos os pacientes avaliados preenchiam os critérios de inclusão e não possuíam critérios de exclusão conforme descritos abaixo.

### 3.1.1. Critérios de inclusão:

a) Preencher os critérios do ICHD-3 para os diagnósticos de migrânea episódica com aura, migrânea episódica sem aura ou migrânea crônica.

b) Exame neurológico clínico normal.

b) Ter mais de 18 anos e ser do gênero feminino.

### 3.1.2. Critérios de exclusão:

a) Presença de doenças consideradas fatores de risco cerebrovasculares: diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia; história de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, outras vasculopatias obstrutivas, doenças degenerativas cerebrais, neurocirurgias e traumatismo craniano; tabagismo nos últimos 10 anos; etilismo nos últimos 10 anos; diagnóstico de outra cefaleia associada; IMC superior a 30 kg/m²;

b) Presença de marcapasso cardíaco; próteses e outros materiais metálicos que não permitam realização de RM;

c) Histórico de claustrofobia;

d) Gestantes.

**3.2. Procedimentos:**

**3.2.1. Aparelho e aquisição das imagens:**

Os pacientes foram submetidos a exame de ressonância magnética de encéfalo em aparelho de 3 Tesla da marca Philips (Achieva 3T – X-series; Philips Medical Systems, Best, Holanda), em bobina phased-array de 32 canais, para o estudo do crânio.

O tempo médio da realização da RM foi de 30 minutos, sem a administração de contraste paramagnético ou utilização de filmes e demais insumos.

O protocolo de aquisição das imagens abrangeu todo o encéfalo e consistiu das seguintes sequências:

1) Imagens axiais 2D ponderadas em T2 (turbo spin-eco);

2) Imagens ponderadas em T2 com supressão de fluido (Fluid Attenuated Inversion Recovery - FLAIR), volumétrica, adquirida no plano sagital e reconstruída nos 3 planos ortogonais, com voxel isotrópico;

3) Imagens ponderadas em T1, gradiente-eco 3D (MPRAGE), de alto contraste, com voxel isotrópico, adquiridas no plano sagital e reconstruída nos 3 planos ortogonais;

4) Imagem ponderada em Tensor de Difusão (DTI) para estudo complementar de conectividade.

A morfometria baseada na RM utiliza os seguintes parâmetros técnicos:

- Tamanho do Voxel: 1x1x1 mm²
- Geometria:
    - *field of view* (campo de visão): 256 mm e matriz de 256 mm e 256 mm
    - *cortes sagitais: 176 cortes*
    - *espessura dos cortes: 1 mm*
- Tempo
    - Tempo de recuperação: 2530 ms
    - Tempo de eco: 1,64/3,5 ms
    - Tempo de inversão: 1200 ms
    - Largura de banda: 651 Hz/px (para todos os ecos)

- Ângulo de excitação: 7° (não-seletivo)

### 3.2.2. Softwares e ferramentas

Como ferramentas para a análise da volumetria por RM foram utilizados os softwares Freesurfer (version 4.05, february 11. The General Hospital Corporation, Boston MA, USA) e 3D-Slicer (http://www.slicer.org, Version 3.6), ambos de código aberto.

O Freesurfer é um conjunto de ferramentas de software e consiste no principal instrumento automatizado para reconstrução e segmentação das estruturas encefálicas analisadas (utilizando principalmente as sequências pesadas em T1), baseado no registro de atlas e com as imagens alinhadas no espaço de Talairach, visando encontrar uma correspondência voxel a voxel para todas as imagens e construir o arquivo eletrônico das regiões em estudo. (42) (43)

É necessário enfatizar que o referido software propicia de forma automática a normalização, segmentação e suavização. Dessa forma, os mapas são criados usando gradientes de intensidade espacial entre as classes de tecidos e não são, portanto, simplesmente dependentes de intensidade de sinal absoluto. Eles são produzidos sem a restrição para a resolução dos voxels dos dados originais, assim, são capazes de detectar diferenças submilimétricas entre os grupos estudados. (44)

A realização da análise de imagem de um único indivíduo será constituída basicamente de 3 etapas: de uma sucessão de processamento da superfície, de um fluxo de cálculo de volumetria baseado na etapa anterior e preparação dos dados para estudos de grupo.

O 3D-Slicer foi a plataforma utilizada para a análise (incluindo o registro e segmentação interativa) e visualização das imagens médicas (abrangendo a mensuração do volume das estruturas anatômicas), após a utilização do Freesurfer. Pela fácil interação entre os programas foi utilizado o 3D-Slicer para a construção de modelos em três dimensões e de mapas específicos das estruturas segmentadas, partindo de imagens gerais concebidas pelo Freesurfer. (45)

### 3.2.3. Identificação e análise das Lesões de Substância Branca (LSB):

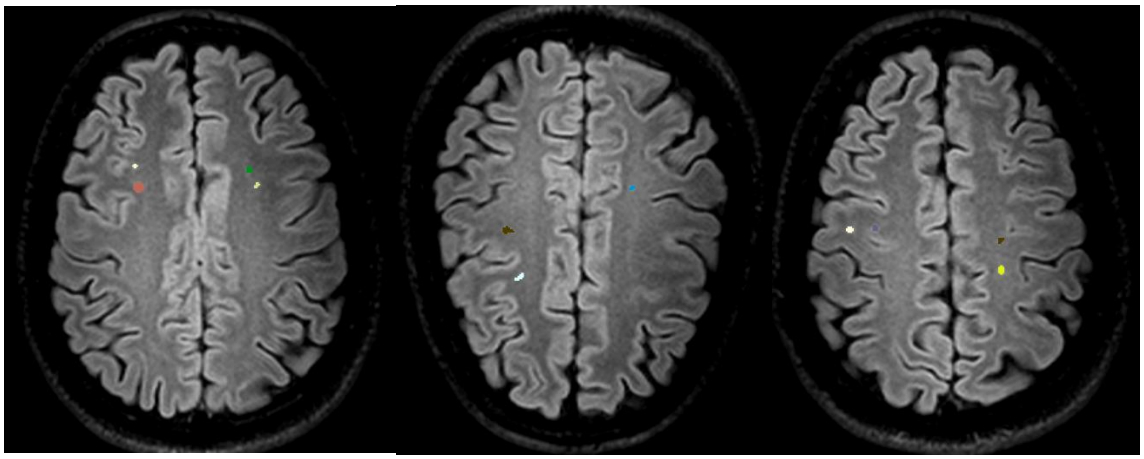
As lesões de substância branca foram consideradas quando visíveis, em pelo menos dois cortes consecutivos com espessura de 3 mm, como áreas hiperintensas em sequências pesadas em T2 e FLAIR, sem hipointensidade correspondente em sequência ponderada em T1.

A espessura de 3 mm para o corte foi escolhida de maneira a minimizar erros na identificação das lesões de substância branca, uma vez que cortes mais finos poderiam resultar

na inclusão equivocada de espaços perivasculares e cortes superiores poderiam excluir lesões cujo volume seria estatisticamente significativo.

As lesões de substância branca foram identificadas por neurologista com experiência em neurorradiologia e familiarizado com software FreeSurfer. Cada um dos exames foi revisado por dois neurorradiologistas independentes. A segmentação foi realizada manualmente, voxel-a-voxel, a partir dos mapas volumétricos na sequência FLAIR de alta resolução. Vide exemplo na Figura 1.

Figura 2 – Segmentação Manual das LSBs no 3D-Slicer



As lesões foram categorizadas de acordo com seu volume em pequenas (menores que 0,034 mL), médias (entre 0,034 e 0,059 mL) ou grandes (maiores que 0,059 mL) e localização pelos lobos cerebrais bilateralmente: lobo frontal, lobo temporal, lobo insular, lobo parietal e lobo occipital

### 3.3. Análise Estatística:

Os dados serão submetidos ao teste Shapiro-Wilkin para verificação da normalidade. A análise de variância ANOVA ($p<0,05$) será realizada para verificação da diferença entre as médias das variáveis obtidas. O teste t Student será utilizado para comparar o número de lesões em substância branca, o volume do tronco cerebral e o volume do cerebelo entre os grupos MoA, MA, MC e GC. A correlação do número de dias de dor por mês e do tempo de doença com as lesões em substância branca, com o volume do tronco cerebral e com o volume do cerebelo serão avaliados por meio da Correlação de Pearson. O nível de significância será definido por $\alpha < 0,05$, e o intervalo de confiança (IC) de 95% será calculado.

As variáveis qualitativas são apresentadas por meio de tabelas de frequências absolutas (n) e percentuais (%). As variáveis quantitativas são resumidas por meio da média, mediana, desvio padrão (DP) e valores mínimo e máximo.

Para a comparação de dois grupos com relação a uma variável quantitativa, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e, para a comparação de mais de dois grupos independentes, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Especificamente para a comparação entre os lobos cerebrais, foi utilizado o teste de Friedmann. Nos casos em que a hipótese de igualdade dos grupos do teste foi rejeitada, utilizou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn (testes 2 a 2).

Para avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas, o teste qui-quadrado foi utilizado.

O coeficiente de correlação de Spearman (rho) foi utilizado para quantificar a correlação entre duas variáveis quantitativas ou ordinais. O coeficiente de correlação de Spearman assume valor entre -1 e 1, em que quanto mais perto dos extremos, maior a intensidade da correlação, seja ela positiva ou negativa dependendo do sinal.

Para interpretar a intensidade da correlação, podemos considerar os valores de referência de Mukaka: 0.9 para mais ou -0.9 para menos indica uma correlação muito forte.; 0.7 a 0.9 positivo ou negativo indica uma correlação forte; 0.5 a 0.7 positivo ou negativo indica uma correlação moderada; 0.3 a 0.5 positivo ou negativo indica uma correlação fraca; 0 a 0.3 positivo ou negativo indica uma correlação desprezível. (46)

### 3.4. Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, número CAAE 48763315.4.0000.5440 e está vinculado ao Temático “Estudo da associação de aspectos clínicos, funcionais e de neuroimagem em mulheres com migrânea” (processo FAPESP nº2015/18031-5). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a ficha de aprovação pelo Comitê de ética registrada na Plataforma Brasil estão ao final desse documento – APÊNDICES A e B.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características Demográficas

Em relação à idade os grupos se mostraram semelhantes: MoA média de 33,00 anos e mediana de 32,00 anos; MA média de 33,86 anos e mediana de 35,50 anos; MC média de 32,53 anos e mediana de 29 anos;  grupo GC média de 32,87 e mediana de 32,00 anos.

Uma voluntária do grupo de MA foi excluída do estudo por possuir múltiplas lesões periarteriolares profundas, o que poderia prejudicar a avaliação volumétrica da substância branca. Assim, o grupo MA teve uma participante a menos, o que não prejudicou a análise estatística do trabalho.

Quanto à frequência de crises o grupo MoA possui uma média de 6,6 dias de dor no mês, o grupo MA apresenta média de 7,5 dias de dor no mês e o grupo MC 23,27 dias de dor no mês. A frequência de aura foi de 4,07 dias de aura/mês no grupo MA e 1,53 dias de aura/mês no grupo MC.

A intensidade da cefaleia, graduada de 0 a 10, sendo 0 ausência de dor e 10 a dor mais intensa, foi similar entre os grupos: média de 7,53 no grupo MoA; média de 7,79 no grupo MA e média de 7,80 no grupo MC. A mediana foi a mesma, 8,0, nos três grupos.

O tempo de doença expresso em número de anos desde o início dos sintomas até a data da avaliação foi homogêneo entre os grupos: 17,27 anos no grupo MoA; 17,50 no grupo MA e 20 anos no grupo MC.

O uso de profiláticos foi semelhante entre os grupos. No grupo MoA, 40% da amostra fazia uso de medicações profiláticas para migrânea; no grupo MA esse índice foi de 50% e no grupo MC 53,3%.

Os dados demográficos da amostra estão sumarizados abaixo nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1: Medidas resumo e comparação dos grupos para as variáveis de caracterização.**

| Variáveis de caracterização | Grupo | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Idade | GC | 32,87 | 32,00 | 9,68 | 19 | 50 | 0,964 |
| | MA | 33,86 | 35,50 | 7,70 | 21 | 45 | |
| | MC | 32,53 | 29,00 | 9,36 | 22 | 48 | |
| | MoA | 33,00 | 32,00 | 9,78 | 21 | 51 | |
| Frequênciadecrises | MA | 7,50 | 7,50 | 2,56 | 3 | 12 | <0,0001 |
| | MC | 23,27 | 25,00 | 5,50 | 15 | 30 | |
| | MoA | 6,60 | 6,00 | 2,97 | 4 | 12 | |
| FrequênciadeAura | MA | 4,07 | 3,50 | 2,37 | 1 | 8 | <0,0001 |
| | MC | 1,53 | 0,00 | 3,96 | 0 | 15 | |
| Intensidadedacefaleia | MA | 7,79 | 8,00 | 1,58 | 4 | 10 | 0,585 |
| | MC | 7,80 | 8,00 | 1,61 | 4 | 10 | |
| | MoA | 7,53 | 8,00 | 0,83 | 6 | 9 | |
| TempodeDoença | MA | 17,50 | 15,00 | 8,99 | 6 | 32 | 0,548 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MC | 20,00 | 20,00 | 7,99 | 6 | 35 | |
| | MoA | 17,27 | 18,00 | 8,11 | 5 | 36 | |

**Tabela 2: Tabela cruzada de grupo e uso de profiláticos.**

| Grupo | | Uso de profiláticos | | Total | Valor p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | NÃO | SIM | | |
| MA | n | 7 | 7 | 14 | 0,749 |
| | % | 50,0% | 50,0% | 100,0% | |
| MC | n | 7 | 8 | 15 | |
| | % | 46,7% | 53,3% | 100,0% | |
| MoA | n | 9 | 6 | 15 | |
| | % | 60,0% | 40,0% | 100,0% | |
| Total | n | 23 | 21 | 44 | |
| | % | 52,3% | 47,7% | 100,0% | |

## 4.2. Comparação dos grupos com relação às variáveis de LSB

Foram avaliadas diversas variáveis relacionadas às LSBs: número total de LSB, volume total de LSB, volume médio das LSBs, número de LSBs por lobo cerebral, volume de LSB em cada lobo cerebral. Não há indícios de diferenças entre os grupos. Quando categorizadas as LSBs em pequenas, médias e grandes; também não houve diferença entre os grupos (Tabela 3). O histograma 1 aponta a baixa ocorrência de LSBs na amostra, nos quatro grupos, enquanto o histograma 2 evidencia o baixo volume das LSBs em todos os grupos.

**Tabela 3 - Comparação dos grupos para as variáveis de LSB.**

| Variáveis | Grupo | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Volume Total LSB | GC | 105,17 | 24,98 | 150,36 | 0,00 | 518,56 | 0,540 |
| | MA | 115,61 | 28,47 | 200,69 | 0,00 | 692,19 | |
| | MC | 45,62 | 0,00 | 81,63 | 0,00 | 253,74 | |
| | MoA | 163,27 | 19,04 | 316,33 | 0,00 | 1118,80 | |
| VolumeMédioLSB | GC | 19,20 | 14,18 | 26,31 | 0,00 | 104,68 | 0,691 |
| | MA | 13,70 | 12,22 | 15,22 | 0,00 | 48,03 | |
| | MC | 16,80 | 0,00 | 29,29 | 0,00 | 104,68 | |
| | MoA | 26,04 | 9,76 | 31,45 | 0,00 | 103,88 | |
| Volume total Substância Branca | GC | 436890,35 | 438972,45 | 39661,21 | 360312,17 | 503545,26 | 0,235 |
| | MA | 434544,47 | 424300,72 | 41893,03 | 383315,59 | 525046,00 | |
| | MC | 415665,41 | 411525,25 | 25062,62 | 371659,41 | 455185,35 | |
| | MoA | 436383,01 | 438599,44 | 40618,24 | 339734,22 | 497943,12 | |
| Nº total de LSB | GC | 5,00 | 1,00 | 7,31 | 0,00 | 19,00 | 0,396 |
| | MA | 4,79 | 2,00 | 8,05 | 0,00 | 29,00 | |
| | MC | 1,53 | 0,00 | 3,58 | 0,00 | 14,00 | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MoA | 4,07 | 1,00 | 9,25 | 0,00 | 36,00 | |
| Nº LSB Lobo Frontal | GC | 2,40 | 0,00 | 3,64 | 0,00 | 10,00 | 0,409 |
| | MA | 2,79 | 1,00 | 4,44 | 0,00 | 13,00 | |
| | MC | 0,93 | 0,00 | 1,94 | 0,00 | 7,00 | |
| | MoA | 2,13 | 0,00 | 5,89 | 0,00 | 23,00 | |
| Volume LSB Lobo Frontal | GC | 42,98 | 0,00 | 62,78 | 0,00 | 187,59 | 0,510 |
| | MA | 65,34 | 11,63 | 101,71 | 0,00 | 307,05 | |
| | MC | 29,84 | 0,00 | 60,67 | 0,00 | 209,37 | |
| | MoA | 84,45 | 0,00 | 222,92 | 0,00 | 869,63 | |
| Volume Total Lobo Frontal | GC | 118227,67 | 117951,00 | 8576,57 | 104692,00 | 135148,00 | 0,782 |
| | MA | 115930,50 | 115905,00 | 11990,85 | 88038,00 | 139253,00 | |
| | MC | 114911,13 | 114392,00 | 8834,81 | 101618,00 | 132562,00 | |
| | MoA | 116166,27 | 113872,00 | 10643,47 | 98495,00 | 139318,00 | |
| Nº LSB Lobo Temporal | GC | 0,33 | 0,00 | 0,72 | 0,00 | 2,00 | 0,665 |
| | MA | 0,21 | 0,00 | 0,43 | 0,00 | 1,00 | |
| | MC | 0,07 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 1,00 | |
| | MoA | 0,33 | 0,00 | 0,82 | 0,00 | 3,00 | |
| Volume LSB LoboTemporal | GC | 4,51 | 0,00 | 10,48 | 0,00 | 37,04 | 0,696 |
| | MA | 4,19 | 0,00 | 9,07 | 0,00 | 29,93 | |
| | MC | 1,37 | 0,00 | 5,30 | 0,00 | 20,51 | |
| | MoA | 5,20 | 0,00 | 12,04 | 0,00 | 39,65 | |
| Volume Total LoboTemporal | GC | 91650,87 | 93199,00 | 8238,73 | 78410,00 | 109986,00 | 0,786 |
| | MA | 91415,64 | 92397,50 | 7163,61 | 77654,00 | 103120,00 | |
| | MC | 90333,80 | 88860,00 | 6181,99 | 81092,00 | 100596,00 | |
| | MoA | 93473,80 | 94369,00 | 7368,93 | 83419,00 | 111439,00 | |
| Nº LSB Lobo Insular | GC | 0,27 | 0,00 | 0,80 | 0,00 | 3,00 | 0,526 |
| | MA | 0,14 | 0,00 | 0,36 | 0,00 | 1,00 | |
| | MC | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | MoA | 0,27 | 0,00 | 0,70 | 0,00 | 2,00 | |
| Volume LSB Lobo Insular | GC | 4,27 | 0,00 | 12,30 | 0,00 | 45,04 | 0,524 |
| | MA | 9,46 | 0,00 | 30,87 | 0,00 | 115,56 | |
| | MC | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | MoA | 5,85 | 0,00 | 15,59 | 0,00 | 49,39 | |
| Volume Total Lobo Insular | GC | 13136,73 | 12974,00 | 1339,37 | 10945,00 | 15652,00 | 0,772 |
| | MA | 12934,57 | 13316,50 | 920,58 | 10967,00 | 14166,00 | |
| | MC | 13027,27 | 12698,00 | 941,21 | 11717,00 | 14824,00 | |
| | MoA | 13343,27 | 13116,00 | 1144,18 | 11282,00 | 15085,00 | |
| N° LSB Lobo Parietal | GC | 2,00 | 0,00 | 3,18 | 0,00 | 10,00 | 0,356 |
| | MA | 1,64 | 0,00 | 3,73 | 0,00 | 14,00 | |
| | MC | 0,40 | 0,00 | 1,06 | 0,00 | 4,00 | |
| | MoA | 1,33 | 0,00 | 2,58 | 0,00 | 8,00 | |
| Volume LSB Lobo Parietal | GC | 53,42 | 0,00 | 89,73 | 0,00 | 293,91 | 0,431 |
| | MA | 36,63 | 0,00 | 81,82 | 0,00 | 302,35 | |
| | MC | 12,68 | 0,00 | 32,40 | 0,00 | 117,69 | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MoA | 67,77 | 0,00 | 143,46 | 0,00 | 492,74 | |
| Volume Lobo Parietal | GC | 80456,53 | 78191,00 | 7117,51 | 72434,00 | 94473,00 | 0,608 |
| | MA | 82371,93 | 83050,50 | 7987,10 | 64441,00 | 94209,00 | |
| | MC | 80668,73 | 82541,00 | 4834,64 | 73757,00 | 87784,00 | |
| | MoA | 83074,33 | 84252,00 | 7748,02 | 70786,00 | 96795,00 | |
| Nº LSB Lobo Occiptal | GC | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,402 |
| | MA | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | MC | 0,13 | 0,00 | 0,52 | 0,00 | 2,00 | |
| | MoA | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Volume LSB Lobo Occiptal | GC | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,402 |
| | MA | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | MC | 1,73 | 0,00 | 6,69 | 0,00 | 25,92 | |
| | MoA | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Volume Lobo Occiptal | GC | 46015,47 | 45618,00 | 3642,86 | 40069,00 | 51132,00 | 0,481 |
| | MA | 45353,93 | 46111,00 | 5494,65 | 36824,00 | 55264,00 | |
| | MC | 45095,13 | 43983,00 | 4284,41 | 38992,00 | 53091,00 | |
| | MoA | 43407,00 | 42787,00 | 4996,09 | 35122,00 | 53129,00 | |
| Nº LSB Pequenas | GC | 4,40 | 1,00 | 6,71 | 0,00 | 17,00 | 0,248 |
| | MA | 4,00 | 1,50 | 6,87 | 0,00 | 25,00 | |
| | MC | 1,13 | 0,00 | 3,34 | 0,00 | 13,00 | |
| | MoA | 3,13 | 1,00 | 7,52 | 0,00 | 29,00 | |
| Volume LSB Pequenas | GC | 69,47 | 12,60 | 105,40 | 0,00 | 307,58 | 0,264 |
| | MA | 58,98 | 14,40 | 105,36 | 0,00 | 386,57 | |
| | MC | 16,84 | 0,00 | 46,44 | 0,00 | 179,23 | |
| | MoA | 59,21 | 9,76 | 135,29 | 0,00 | 512,55 | |
| Nº LSB Médias | GC | 0,33 | 0,00 | 0,62 | 0,00 | 2,00 | 0,816 |
| | MA | 0,43 | 0,00 | 0,85 | 0,00 | 2,00 | |
| | MC | 0,13 | 0,00 | 0,35 | 0,00 | 1,00 | |
| | MoA | 0,40 | 0,00 | 1,06 | 0,00 | 4,00 | |
| Volume LSB Médias | GC | 12,99 | 0,00 | 24,28 | 0,00 | 79,72 | 0,856 |
| | MA | 19,77 | 0,00 | 39,50 | 0,00 | 104,60 | |
| | MC | 6,11 | 0,00 | 16,41 | 0,00 | 53,97 | |
| | MoA | 18,74 | 0,00 | 48,99 | 0,00 | 184,86 | |
| Nº LSB Grandes | GC | 0,27 | 0,00 | 0,70 | 0,00 | 2,00 | 0,669 |
| | MA | 0,36 | 0,00 | 0,74 | 0,00 | 2,00 | |
| | MC | 0,27 | 0,00 | 0,59 | 0,00 | 2,00 | |
| | MoA | 0,53 | 0,00 | 0,92 | 0,00 | 3,00 | |
| Volume LSB Grandes | GC | 22,71 | 0,00 | 61,72 | 0,00 | 209,37 | 0,578 |
| | MA | 36,87 | 0,00 | 75,92 | 0,00 | 218,16 | |
| | MC | 22,67 | 0,00 | 56,59 | 0,00 | 209,37 | |
| | MoA | 85,31 | 0,00 | 163,25 | 0,00 | 511,33 | |

**Gráfico 1 - Histograma do N° total de LSBs**

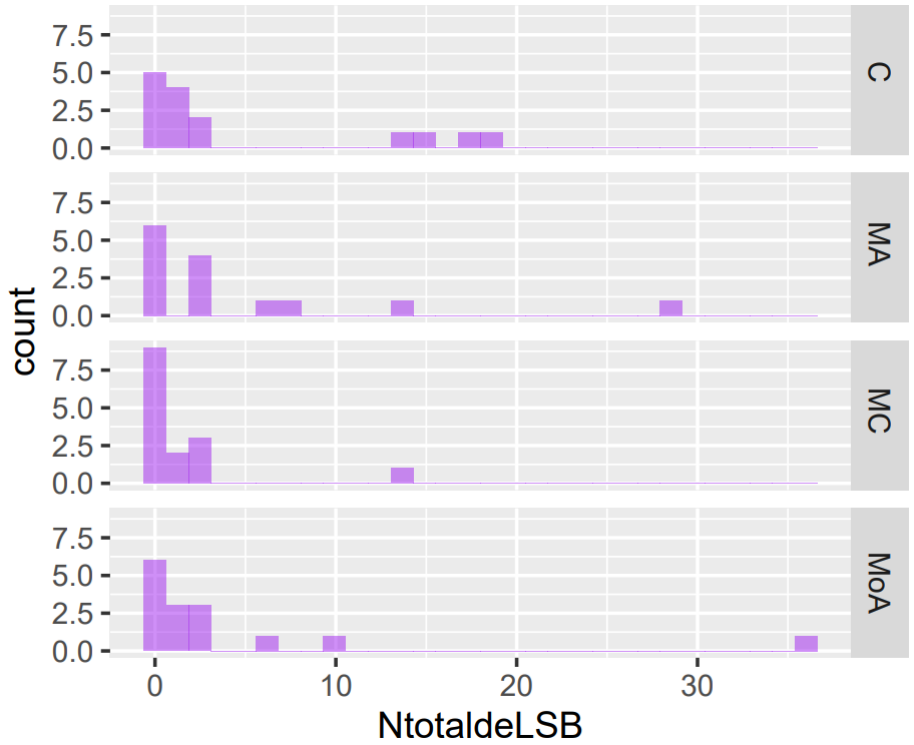
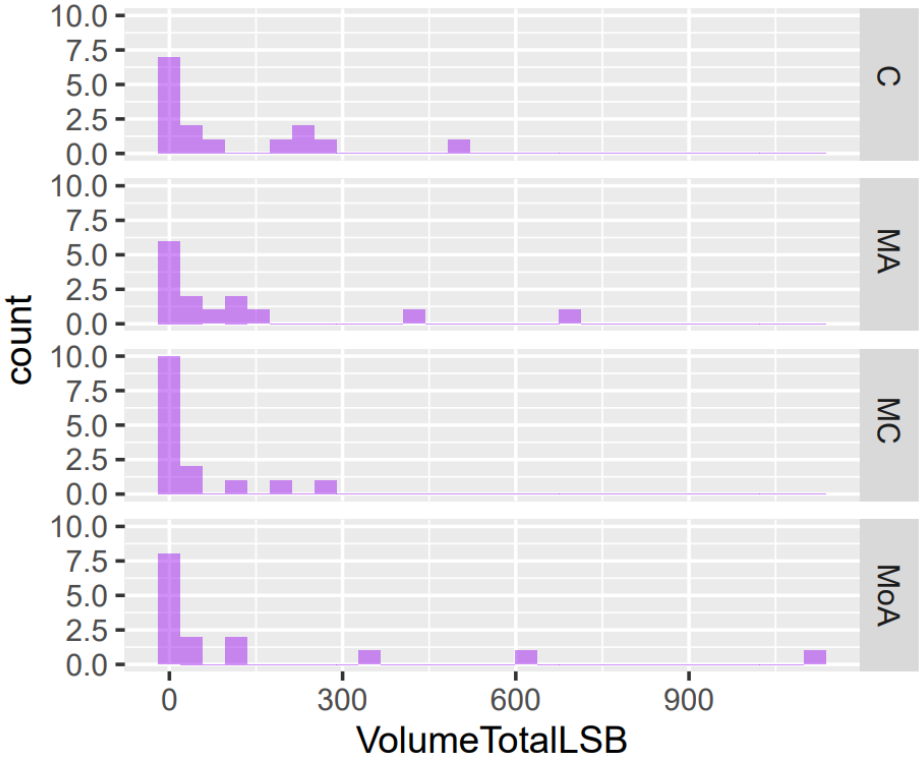



**Gráfico 2 – Histograma do Volume das LSBs nos grupos**



Foram criadas variáveis de volume relativo expressas em percentuais. Avaliou-se o volume de total de LSB em relação ao volume global de substância branca de cada cérebro e o volume de LSBs de cada lobo em relação ao volume total de cada lobo cerebral. Não houve diferença entre os 4 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis. (Tabela 4)

**Tabela 4 - Comparação dos grupos para as variáveis de razão.**

| Variáveis de razão (%) | Grupo | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Razão Volume LSB / Volume Substância Branca | GC | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,00 | 0,11 | 0,592 |
| | MA | 0,03 | 0,01 | 0,04 | 0,00 | 0,14 | |
| | MC | 0,01 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,06 | |
| | MoA | 0,04 | 0,00 | 0,08 | 0,00 | 0,29 | |
| Razão Volume LSB Lobo Frontal / Volume Lobo Frontal | GC | 0,04 | 0,00 | 0,06 | 0,00 | 0,17 | 0,500 |
| | MA | 0,06 | 0,01 | 0,08 | 0,00 | 0,25 | |
| | MC | 0,03 | 0,00 | 0,05 | 0,00 | 0,18 | |
| | MoA | 0,08 | 0,00 | 0,23 | 0,00 | 0,88 | |
| Razão Volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Temporal | GC | 0,01 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,05 | 0,695 |
| | MA | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,03 | |
| | MC | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,02 | |
| | MoA | 0,01 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,05 | |
| Razão | GC | 0,03 | 0,00 | 0,09 | 0,00 | 0,32 | 0,524 |
| | MA | 0,07 | 0,00 | 0,23 | 0,00 | 0,85 | |
| | MC | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Insular | MoA | 0,05 | 0,00 | 0,13 | 0,00 | 0,42 | |
| Razão Volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Parietal | GC | 0,07 | 0,00 | 0,12 | 0,00 | 0,38 | 0,431 |
| | MA | 0,04 | 0,00 | 0,09 | 0,00 | 0,33 | |
| | MC | 0,02 | 0,00 | 0,04 | 0,00 | 0,14 | |
| | MoA | 0,08 | 0,00 | 0,17 | 0,00 | 0,57 | |
| Razão Volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Occiptal | GC | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,402 |
| | MA | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | MC | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,06 | |
| | MoA | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

### 4.3. Comparação das variáveis de caracterização com relação às variáveis de LSB

Avaliou-se a correlação das variáveis de LSB com os seguintes dados clínicos: idade, frequência de crises, intensidade da cefaleia, tempo de doença e frequência de aura.

#### 4.3.1. Comparação das variáveis de LSB com relação à idade

Houve correlação positiva entre idade e volume total de LSB (p=0,001) e entre idade e número total de LSB (p=001); entretanto quando avaliada a intensidade de tal correlação, ambas são consideradas como correlação fraca (rho 0,3-0,5).

Ao avaliar separadamente os lobos cerebrais, encontrou-se correlação positiva entre idade e número de LSBs por lobo cerebral para os lobos frontal (p=0,001), temporal (p=0,003), insular (p=0,047) e parietal (p=0,003). Tal correlação positiva manteve-se na comparação de idade e volume de LSB por lobo cerebral nos mesmos lobos citados: lobo frontal (p=0,002), lobo temporal (p=0,002), lobo insular (p=0,048) e lobo parietal (p=0,005). Porém, a intensidade da correlação foi considerada fraca ou desprezível.

Na comparação do volume de cada lobo cerebral com a idade, observa-se correlação negativa entre a idade e o volume dos lobos frontal (p=0,003), temporal (p=0,026), insular

(p=0,028) e occiptal (p=0,41); o que significa que na referida amostra, quanto maior a idade do indivíduo, menor o volume dos lobos cerebrais, exceto para o lobo parietal, cuja correlação com a idade não foi significativa (p=0,091).

Quanto ao tamanho das LSBs, houve correlação positiva entre idade e número de lesões para as três categorias de volumes avaliados: LSBs pequenas (p=0,001), LSBs médias (p=0,011) e LSB grandes (p=0,024). A correlação também foi positiva entre idade e volume das LSBs categorizadas por tamanho: LSBs pequenas (p=0,001), LSBs médias (p=0,012) e LSB grandes (p=0,022). Porém, mais uma vez, as correlações encontradas são consideradas fracas.

A análise das variáveis relativas, expressas pela razão do volume de LSB dividido pelo volume da substância branca e pela razão do volume de LSB por lobo dividido pelo volume de cada lobo, revelou correlação positiva com idade, exceto para o lobo occiptal. Entretanto, na amostra, apenas um indivíduo possuía LSB occiptal, o que pode ser interpretado como *outlier*.

As correlações das variáveis de LSB com a idade estão sumarizadas na tabela 5. O boxplot abaixo demonstra que os grupos são homogêneos quanto à idade.

**Gráfico 3 – Bloxplot da idade nos grupos**

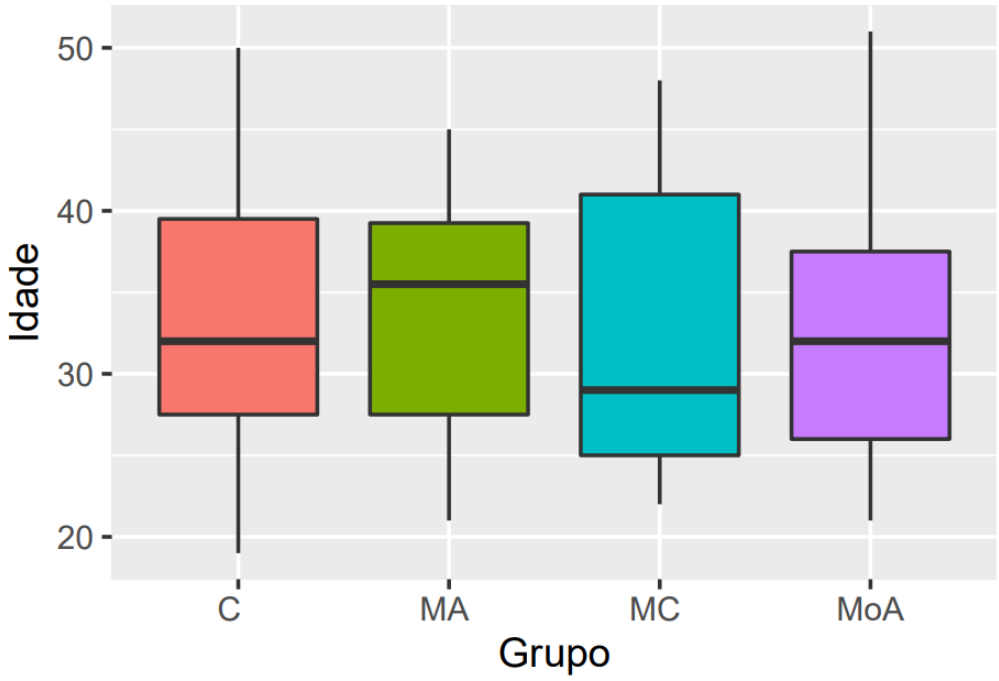


**Tabela 5: Correlação da idade com as variáveis de LSB.**

| | | **Idade** |
|---|---|---|
| Volume Total LSB | rho | 0,421 |
| | valor p | ,001 |
| | n | 59 |
| Volume Médio LSB | rho | 0,233 |
| | valor p | 0,075 |
| | n | 59 |
| Volume total Substância Branca | rho | 0,003 |
| | valor p | 0,981 |
| | n | 59 |
| Nº total LSB | rho | 0,43 |
| | valor p | 0,001 |
| | n | 59 |
| Nº LSB Lobo Frontal | rho | 0,421 |
| | valor p | 0,001 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Lobo Frontal | rho | 0,388 |
| | valor p | 0,002 |
| | n | 59 |
| Volume Total Lobo Frontal | rho | -0,385 |
| | valor p | 0,003 |
| | n | 59 |

| | | |
|---|---|---|
| Nº LSB LoboTemporal | rho | 0,384 |
| | valor p | 0,003 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Lobo Temporal | rho | 0,398 |
| | valor p | 0,002 |
| | n | 59 |
| Volume Total Lobo Temporal | rho | -0,29 |
| | valor p | 0,026 |
| | n | 59 |
| Nº LSB Lobo Insular | rho | 0,26 |
| | valor p | 0,047 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Lobo Insular | rho | 0,259 |
| | valor p | 0,048 |
| | n | 59 |
| Volume Total Lobo Insular | rho | -0,285 |
| | valor p | 0,028 |
| | n | 59 |
| Nº LSB Lobo Parietal | rho | 0,376 |
| | valor p | 0,003 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Lobo Parietal | rho | 0,362 |
| | valor p | 0,005 |
| | n | 59 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume Total Lobo Parietal | rho | -0,221 |
| | valor p | 0,091 |
| | n | 59 |
| Nº LSB Lobo Occiptal | rho | 0,169 |
| | valor p | 0,199 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Lobo Occiptal | rho | 0,170 |
| | valor p | 0,199 |
| | n | 59 |
| Volume Total Lobo Occiptal | rho | -0,267 |
| | valor p | 0,041 |
| | n | 59 |
| Nº LSB Pequenas | rho | 0,432 |
| | valor p | 0,001 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Pequenas | rho | 0,430 |
| | valor p | 0,001 |
| | n | 59 |
| Nº LSB Médias | rho | 0,327 |
| | valor p | 0,011 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Médias | rho | 0,325 |
| | valor p | 0,012 |

| | | |
|---|---|---|
| | n | 59 |
| Nº LSB Grandes | rho | 0,293 |
| | valor p | 0,024 |
| | n | 59 |
| Volume LSB Grandes | rho | 0,297 |
| | valor p | 0,022 |
| | n | 59 |
| Razão volume total LSB / Volume total da Substância Branca | rho | 0,421 |
| | valor p | 0,001 |
| | n | 59 |
| Razão volume LSB Lobo Frontal / Volume Lobo Frontal | rho | 0,399 |
| | valor p | 0,002 |
| | n | 59 |
| Razão volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Temporal | rho | 0,399 |
| | valor p | 0,002 |
| | n | 59 |
| Razão volume LSB Lobo Insular / Volume Lobo Insular | rho | 0,259 |
| | valor p | 0,048 |
| | n | 59 |
| Razão volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Parietal | rho | 0,369 |
| | valor p | 0,004 |
| | n | 59 |
| | rho | 0,169 |

| | | |
|---|---|---|
| Razão volume LSB Lobo Occiptal / Volume Lobo Occiptal | valor p | ,199 |
| | n | 59 |

### 4.3.2. Comparação das variáveis de LSB com relação à frequência de crises

Não houve diferença na comparação das variáveis de LSB em relação à frequência de crises. O teste de Spearman não encontrou correlação entre frequência de crises e número total de LSB, volume total de LSB, volume médio das LSBs, número e volume de LSBs por lobo cerebral, tamanhos categorizados de LSB e variáveis relativas de LSB (tabela 6).

**Tabela 6 - Correlação da frequência de crises com as variáveis de LSB**

| | | Frequência de crises |
|---|---|---|
| Volume Total LSB | rho | -0,056 |
| | valor p | 0,716 |
| | n | 44 |
| Volume Médio LSB | rho | -0,062 |
| | valor p | 0,690 |
| | n | 44 |
| Volume total Substância Branca | rho | -0,212 |
| | valor p | 0,167 |
| | n | 44 |
| N° total LSB | rho | -0,078 |
| | valor p | 0,617 |
| | n | 44 |
| N° LSB Lobo Frontal | rho | -0,003 |
| | valor p | 0,984 |

| | | |
|---|---|---|
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Frontal | rho | -0,037 |
| | valor p | 0,809 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Frontal | rho | -0,078 |
| | valor p | 0,614 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Lobo Temporal | rho | -0,008 |
| | valor p | 0,959 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Temporal | rho | -0,017 |
| | valor p | 0,913 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Temporal | rho | -0,134 |
| | valor p | 0,386 |
| | n | 44 |
| Nº LSB LoboInsular | rho | -0,051 |
| | valor p | 0,742 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Insular | rho | -0,045 |
| | valor p | 0,773 |

| | | |
|---|---|---|
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Insular | rho | -0,109 |
| | valor p | 0,480 |
| | n | 44 |
| N° LSB Lobo Parietal | rho | -0,115 |
| | valor p | 0,455 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Parietal | rho | -0,099 |
| | valor p | 0,523 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Parietal | rho | -0,090 |
| | valor p | 0,563 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Lobo Occiptal | rho | 0,242 |
| | valor p | 0,114 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Occiptal | rho | 0,242 |
| | valor p | 0,114 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Occiptal | rho | -0,013 |
| | valor p | 0,935 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Pequenas | rho | -0,116 |

| | | |
|---|---|---|
| | valor p | 0,453 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Pequenas | rho | -0,106 |
| | valor p | 0,492 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Médias | rho | 0,019 |
| | valor p | 0,902 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Médias | rho | 0,020 |
| | valor p | 0,897 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Grandes | rho | 0,042 |
| | valor p | 0,786 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Grandes | rho | 0,024 |
| | valor p | 0,877 |
| | n | 44 |
| Razão volume total LSB / Volume total da Substância Branca | rho | -0,054 |
| | valor p | 0,728 |
| | n | 44 |
| | rho | -0,030 |
| | valor p | 0,848 |

| | | |
|---|---|---|
| Razão volume LSB Lobo Frontal / Volume Lobo Frontal | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Temporal | rho | -0,017 |
| | valor p | 0,913 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Insular / Volume Lobo Insular | rho | -0,045 |
| | valor p | 0,773 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Parietal | rho | -0,099 |
| | valor p | 0,522 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Occiptal / Volume Lobo Occiptal | rho | 0,242 |
| | valor p | 0,114 |
| | n | 44 |

### 4.3.3. Comparação das variáveis de LSB com relação à intensidade da cefaleia

Não foram encontradas correlações entre intensidade da cefaleia e as variáveis de LSB pelo teste de Spearman, conforme exposta na tabela 7.

**Tabela 7: Correlação da intensidade da cefaleia com as variáveis de LSB**

| | | Intensidade da cefaleia |
|---|---|---|
| Volume Total LSB | rho | 0,164 |
| | valor p | 0,288 |
| | n | 44 |
| | rho | 0,092 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume Médio LSB | valor p | 0,551 |
| | n | 44 |
| Volume total Substância Branca | rho | -0,051 |
| | valor p | 0,741 |
| | n | 44 |
| N° total LSB | rho | 0,162 |
| | valor p | 0,293 |
| | n | 44 |
| N° LSB Lobo Frontal | rho | 0,225 |
| | valor p | 0,142 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Frontal | rho | 0,189 |
| | valor p | 0,220 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Frontal | rho | 0,163 |
| | valor p | 0,291 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Lobo Temporal | rho | 0,051 |
| | valor p | 0,741 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Temporal | rho | 0,031 |
| | valor p | 0,842 |

| | | |
|---|---|---|
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Temporal | rho | -0,079 |
| | valor p | 0,609 |
| | n | 44 |
| Nº LSB LoboInsular | rho | -0,036 |
| | valor p | 0,815 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Insular | rho | -0,013 |
| | valor p | 0,935 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Insular | rho | 0,033 |
| | valor p | 0,830 |
| | n | 44 |
| N° LSB Lobo Parietal | rho | 0,239 |
| | valor p | 0,118 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Parietal | rho | 0,242 |
| | valor p | 0,113 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Parietal | rho | -0,110 |
| | valor p | 0,478 |
| | n | 44 |
| | rho | 0,254 |

| | | |
|---|---|---|
| Nº LSB Lobo Occiptal | valor p | 0,096 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Occiptal | rho | 0,254 |
| | valor p | 0,096 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Occiptal | rho | 0,113 |
| | valor p | 0,466 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Pequenas | rho | 0,130 |
| | valor p | 0,400 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Pequenas | rho | 0,105 |
| | valor p | 0,498 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Médias | rho | 0,121 |
| | valor p | 0,434 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Médias | rho | 0,126 |
| | valor p | 0,414 |
| | n | 44 |
| | rho | 0,173 |
| | valor p | 0,262 |

| | | |
|---|---|---|
| Nº LSB Grandes | n | 44 |
| Volume LSB Grandes | rho | 0,155 |
| | valor p | 0,316 |
| | n | 44 |
| Razão volume total LSB / Volume total da Substância Branca | rho | 0,153 |
| | valor p | 0,321 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Frontal / Volume Lobo Frontal | rho | 0,190 |
| | valor p | 0,218 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Temporal | rho | 0,031 |
| | valor p | 0,842 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Insular / Volume Lobo Insular | rho | -0,013 |
| | valor p | 0,935 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Parietal | rho | 0,236 |
| | valor p | 0,124 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Occiptal / Volume Lobo Occiptal | rho | 0,254 |
| | valor p | 0,096 |
| | n | 44 |

### 4.3.4. Comparação das variáveis de LSB com relação ao tempo de doença

As variáveis de LSB foram comparadas quando ao tempo de evolução da doença expresso em número de anos desde o início dos sintomas de migrânea.

Foram encontradas correlações positivas entre o tempo de doença e volume total de LSB (p=0,015), volume médio das LSBs (p=0,043) e número total de LSBs (p=0,015); porém tal correlação mostrou-se fraca quanto à análise de intensidade.

Também foram vistas correlações positivas entre o tempo de doença e o número e volume das LSBs consideradas grandes (p=0,027 e p=0,013, respectivamente), com intensidade considerada fraca para ambas correlações.

Foi testada a correlação da frequência de crises com as variáveis relativas de LSB e foi encontrada correlação fracamente positiva com a razão do volume LSB dividida pelo volume total de substância branca do cérebro (p=0,013).

Os resultados das análises de correlação entre frequência de crises e variáveis de LSB estão sintetizadas abaixo na tabela 8.

**Gráfico 4 – Gráfico de dispersão da comparação do tempo de doença com Nº total LSBs**

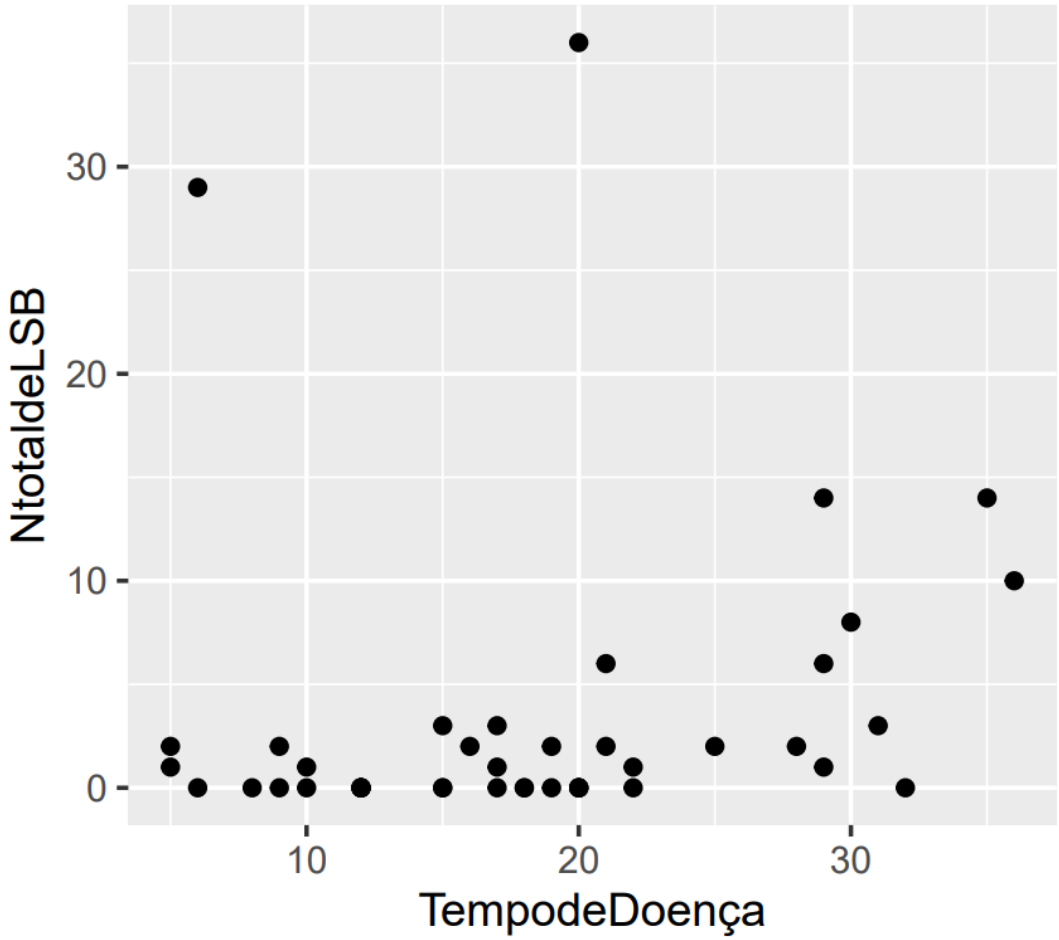


**Gráfico 5 - Gráfico de dispersão da comparação do tempo de doença com a razão do volume de LSBs / volume total da substância branca**

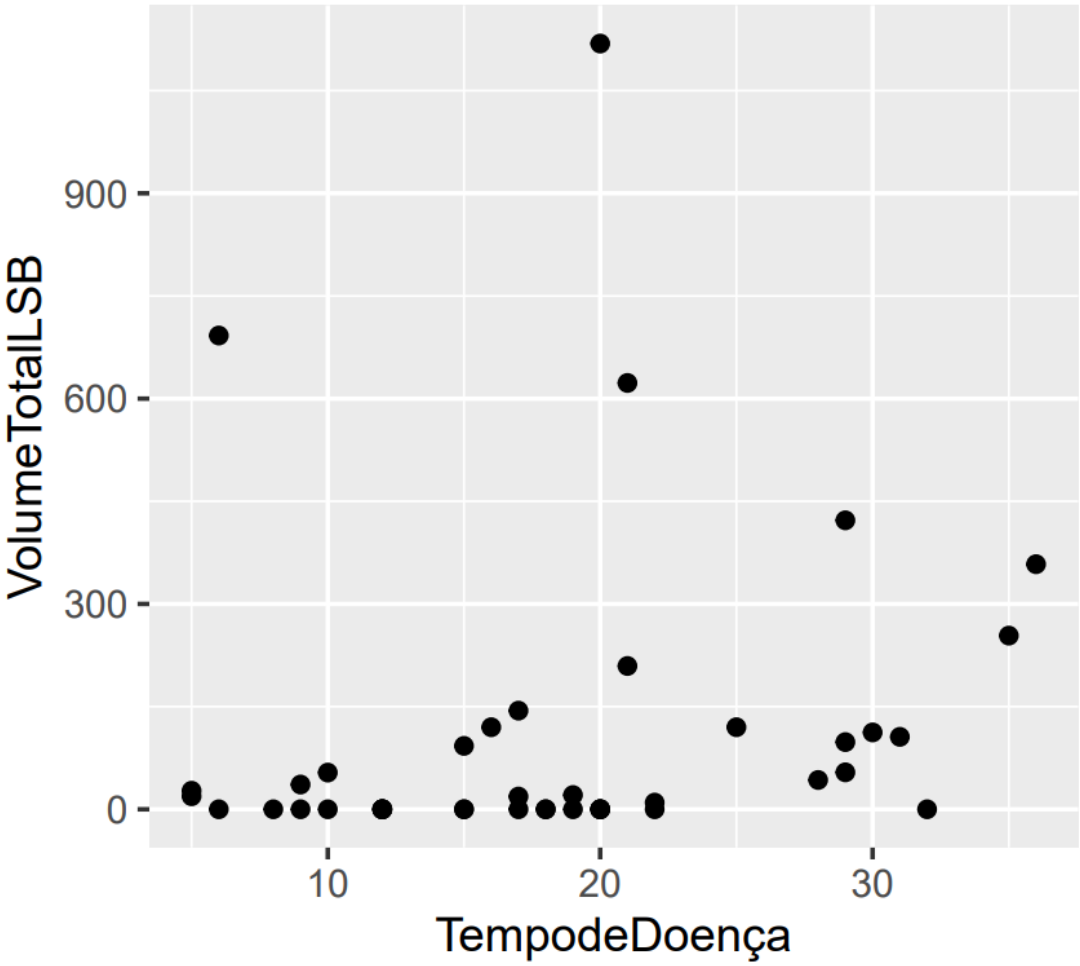



**Tabela 8: Correlação do tempo de doença com as variáveis de LSB**

| | | Tempo de Doença |
|---|---|---|
| Volume Total LSB | rho | 0,365 |
| | valor p | 0,015 |
| | n | 44 |
| Volume Médio LSB | rho | 0,307 |
| | valor p | 0,043 |
| | n | 44 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume total Substância Branca | rho | -0,188 |
| | valor p | 0,223 |
| | n | 44 |
| N° total LSB | rho | 0,365 |
| | valor p | 0,015 |
| | n | 44 |
| N° LSB Lobo Frontal | rho | 0,294 |
| | valor p | 0,053 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Frontal | rho | 0,262 |
| | valor p | 0,085 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Frontal | rho | -0,531 |
| | valor p | <0,0001 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Lobo Temporal | rho | 0,188 |
| | valor p | 0,221 |
| | n | 44 |
| | rho | 0,214 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume LSB Lobo Temporal | valor p | 0,162 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Temporal | rho | -0,433 |
| | valor p | 0,003 |
| | n | 44 |
| Nº LSB LoboInsular | rho | 0,048 |
| | valor p | 0,757 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Insular | rho | 0,025 |
| | valor p | 0,872 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Insular | rho | -0,282 |
| | valor p | 0,064 |
| | n | 44 |
| N° LSB Lobo Parietal | rho | 0,260 |
| | valor p | 0,088 |
| | n | 44 |
| Volume LSB | rho | 0,265 |
| | valor p | 0,083 |

| | | |
|---|---|---|
| Lobo Parietal | n | 44 |
| Volume Total Lobo Parietal | rho | -0,431 |
| | valor p | 0,004 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Lobo Occiptal | rho | 0,247 |
| | valor p | 0,106 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Lobo Occiptal | rho | 0,247 |
| | valor p | 0,106 |
| | n | 44 |
| Volume Total Lobo Occiptal | rho | -0,267 |
| | valor p | 0,080 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Pequenas | rho | 0,296 |
| | valor p | 0,051 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Pequenas | rho | 0,297 |
| | valor p | 0,051 |
| | n | 44 |

| | | |
|---|---|---|
| Nº LSB Médias | rho | 0,102 |
| | valor p | 0,510 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Médias | rho | 0,103 |
| | valor p | 0,505 |
| | n | 44 |
| Nº LSB Grandes | rho | 0,334 |
| | valor p | 0,027 |
| | n | 44 |
| Volume LSB Grandes | rho | 0,324 |
| | valor p | 0,032 |
| | n | 44 |
| Razão volume total LSB / Volume total da Substância Branca | rho | 0,373 |
| | valor p | 0,013 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Frontal / Volume Lobo Frontal | rho | 0,278 |
| | valor p | 0,068 |
| | n | 44 |
| | rho | 0,214 |

| | | |
|---|---|---|
| Razão volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Temporal | valor p | 0,162 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Insular / Volume Lobo Insular | rho | 0,025 |
| | valor p | 0,872 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Parietal | rho | 0,277 |
| | valor p | 0,069 |
| | n | 44 |
| Razão volume LSB Lobo Occiptal / Volume Lobo Occiptal | rho | 0,247 |
| | valor p | 0,106 |
| | n | 44 |

A variável tempo de doença pode estar relacionada à idade do indivíduo, uma vez que quanto maior a idade, maior a chance de o paciente ter mais anos com sintomas migranosos; do mesmo modo, a chance de um indivíduo jovem ter uma evolução longa de doença é menor. Portanto, testou-se a correlação entre idade e tempo de doença, a qual evidenciou que a variável "idade" influencia moderadamente a variável "tempo de doença" ($p<0,0001$; $rho=0,554$). Vide tabela 8.1.

**Tabela 8.1 – Correlação do tempo de doença com idade**

| | | Idade |
|---|---|---|
| Tempo de Doença | rho | 0,554 |
| | valor p | <0,0001 |
| | n | 44 |

Então, testou-se a correlação do tempo de doença com as variáveis de LSB, dessa vez controlando a variável “tempo de doença” pela idade. Ao realizar tal análise, verificou-se correlação positiva com o volume de LSBs do lobo insular e razão volume LSB/volume do lobo insular (p=0,039 e p=0,038, respectivamente). Vide tabela 8.2.

**Tabela 8.2 - Correlação do tempo de doença com variáveis de LSB controlando por idade**

| | | Tempo de Doença |
|---|---|---|
| Volume Total LSB | rho | -.158 |
| | valor p | .313 |
| Volume Médio LSB | rho | .110 |
| | valor p | .481 |
| Volume total Substância Branca | rho | -.193 |
| | valor p | .214 |
| Nº total LSB | rho | -.140 |
| | valor p | .372 |
| Nº LSB Lobo Frontal | rho | -.113 |
| | valor p | .471 |
| Volume LSB Lobo Frontal | rho | -.114 |
| | valor p | .465 |
| Volume Total Lobo Frontal | rho | -.376 |
| | valor p | .013 |

| | | |
|---|---|---|
| Nº LSB Lobo Temporal | rho | -.085 |
| | valor p | .590 |
| Volume LSB Lobo Temporal | rho | .029 |
| | valor p | .854 |
| Volume Total Lobo Temporal | rho | -.362 |
| | valor p | .017 |
| N° LSB Lobo Insular | rho | -.133 |
| | valor p | .395 |
| Volume LSB Lobo Insular | rho | -.316 |
| | valor p | .039 |
| Volume Total Lobo Insular | rho | -.130 |
| | valor p | .407 |
| Nº LSB Lobo Parietal | rho | -.178 |
| | valor p | .254 |
| Volume LSB Lobo Parietal | rho | -.118 |
| | valor p | .449 |
| | rho | -.275 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume Total Lobo Parietal | valor p | .074 |
| N° LSB Lobo Occiptal | rho | .240 |
| | valor p | .121 |
| Volume LSB Lobo Occiptal | rho | .240 |
| | valor p | .121 |
| Volume Total Lobo Occiptal | rho | -.243 |
| | valor p | .117 |
| Nº LSB Pequenas | rho | -.140 |
| | valor p | .369 |
| Volume LSB Pequenas | rho | -.151 |
| | valor p | .332 |
| Nº LSB Médias | rho | -.174 |
| | valor p | .264 |
| Volume LSB Médias | rho | -.165 |
| | valor p | .289 |
| | rho | -.011 |

| | | |
|---|---|---|
| N° LSB Grandes | valor p | .943 |
| Volume LSB Grandes | rho | -.112 |
| | valor p | .475 |
| Razão volume total LSB / Volume total da Substância Branca | rho | -.147 |
| | valor p | .346 |
| Razão volume LSB Lobo Frontal / Volume Lobo Frontal | rho | -.114 |
| | valor p | .466 |
| Razão volume LSB Lobo Temporal / Volume Lobo Temporal | rho | .024 |
| | valor p | .878 |
| Razão volume LSB Lobo Insular / Volume Lobo Insular | rho | -.317 |
| | valor p | .038 |
| Razão volume LSB Lobo Parietal / Volume Lobo Parietal | rho | -.104 |
| | valor p | .505 |
| Razão volume LSB Lobo Occiptal / Volume Lobo Occiptal | rho | .240 |
| | valor p | .121 |

### 4.3.5. Comparação das variáveis de LSB com relação à frequência de aura

A frequência da aura migranosa nos grupos MA e MC foi baixa em ambos grupos e correlacionou-se positivamente com o número de LSBs do lobo frontal (p=0,004), mas não com

o volume de LSBs do volume de LSBs do mesmo lobo. Já em relação ao lobo temporal a correlação foi positiva para o número LSBs (p=0,037), volume de LSBs (p=0,045) e manteve-se significativa quando avaliada a razão do voleme de LSBs frontais em relação ao volume do lobo temporal.

Quanto à comparação da frequência de aura com os tamanhos categorizados de LSB, houve correlação positiva, de fraca intensidade apenas com as LSBs de tamanho pequeno (p=0,038 e rho 0,388). Todas as correlações testadas estão expressas na tabela 9.

**Gráfico 6 – Boxplot da frequência de aura**

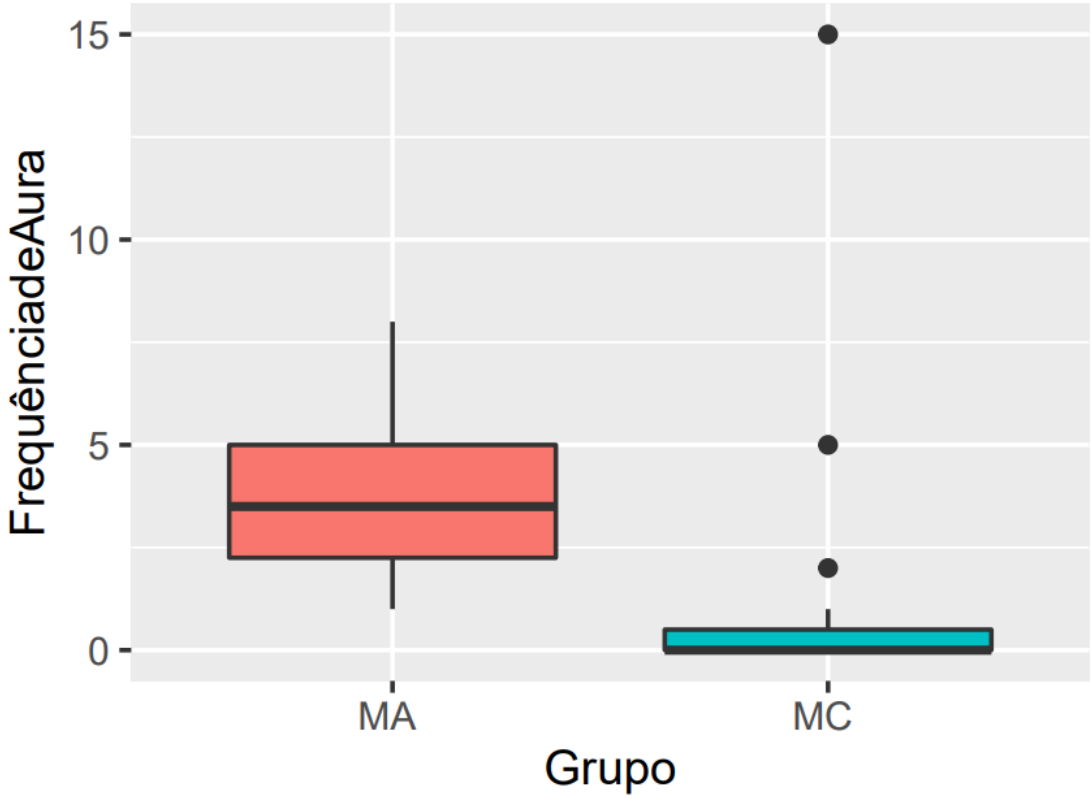



**Tabela 9: Correlação da frequência de aura com as variáveis de LSB**

| | | Frequência de Aura |
|---|---|---|
| Volume Total LSB | rho | 0,263 |
| | valor p | 0,169 |

| | | |
|---|---|---|
| | n | 29 |
| Volume Médio LSB | rho | 0,070 |
| | valor p | 0,718 |
| | n | 29 |
| Volume total Substância Branca | rho | 0,171 |
| | valor p | 0,376 |
| | n | 29 |
| N° total de LSB | rho | 0,321 |
| | valor p | 0,090 |
| | n | 29 |
| N° LSB Lobo Frontal | rho | 0,377 |
| | valor p | 0,044 |
| | n | 29 |
| Volume LSB Lobo Frontal | rho | 0,325 |
| | valor p | 0,085 |
| | n | 29 |
| | rho | 0,149 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume Total Lobo Frontal | valor p | 0,440 |
| | n | 29 |
| N° LSB Lobo Temporal | rho | 0,388 |
| | valor p | 0,037 |
| | n | 29 |
| Volume LSB Lobo Temporal | rho | 0,375 |
| | valor p | 0,045 |
| | n | 29 |
| Volume Total Lobo Temporal | rho | 0,151 |
| | valor p | 0,435 |
| | n | 29 |
| N° LSB Lobo Insular | rho | 0,327 |
| | valor p | 0,083 |
| | n | 29 |
| Volume LSB Lobo Insular | rho | 0,328 |
| | valor p | 0,082 |
| | n | 29 |

| | | |
|---|---|---|
| Volume Total Lobo Insular | rho | 0,222 |
| | valor p | 0,248 |

### 4.3.6. Comparação das variáveis de LSB com relação ao uso de profiláticos

O uso de profiláticos foi avaliado de maneira dicotômica (sim ou não), sem especificar tempo de uso da medicação, nem classe do medicamento utilizado, em relação às variáveis de LSB. Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas, conforme explanado na tabela 10.

**Tabela 10: Medidas resumo e comparação do uso de profiláticos (sim e não) para as variáveis de LSB**

| Variáveis | Uso de profiláticos | n | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Volume Total LSB | NÃO | 23 | 148,91 | 0,00 | 284,23 | 0,00 | 1118,80 | 0,980 |
| | SIM | 21 | 63,18 | 19,04 | 115,07 | 0,00 | 422,21 | |
| Volume Médio LSB | NÃO | 23 | 20,59 | 0,00 | 32,40 | 0,00 | 104,68 | 0,550 |
| | SIM | 21 | 17,18 | 10,41 | 18,51 | 0,00 | 59,93 | |
| Volume total Substância Branca | NÃO | 23 | 420907,20 | 419165,00 | 34448,01 | 339734,22 | 484836,42 | 0,184 |
| | SIM | 21 | 437308,73 | 437864,81 | 38444,41 | 377101,41 | 525046,00 | |
| N° total de LSB | NÃO | 23 | 4,65 | 0,00 | 9,51 | 0,00 | 36,00 | 0,746 |
| | SIM | 21 | 2,10 | 1,00 | 3,51 | 0,00 | 14,00 | |
| Nº LSB Lobo Frontal | NÃO | 23 | 2,61 | 0,00 | 5,46 | 0,00 | 23,00 | 0,648 |
| | SIM | 21 | 1,19 | 0,00 | 2,68 | 0,00 | 12,00 | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Volume LSB Lobo Frontal | NÃO | 23 | 83,06 | 0,00 | 187,31 | 0,00 | 869,63 | 0,620 |
| | SIM | 21 | 34,22 | 0,00 | 73,04 | 0,00 | 307,05 | |
| Volume Total Lobo Frontal | NÃO | 23 | 113592,57 | 113217,00 | 10264,40 | 88038,00 | 132562,00 | 0,245 |
| | SIM | 21 | 117931,38 | 117742,00 | 10091,15 | 101999,00 | 139318,00 | |
| N° LSB Lobo Temporal | NÃO | 23 | 0,26 | 0,00 | 0,69 | 0,00 | 3,00 | 0,739 |
| | SIM | 21 | 0,14 | 0,00 | 0,36 | 0,00 | 1,00 | |
| Volume LSB Lobo Temporal | NÃO | 23 | 4,62 | 0,00 | 11,00 | 0,00 | 39,65 | 0,671 |
| | SIM | 21 | 2,42 | 0,00 | 6,70 | 0,00 | 27,18 | |
| Volume Total Lobo Temporal | NÃO | 23 | 91594,57 | 91427,00 | 6940,20 | 77654,00 | 103120,00 | 0,823 |
| | SIM | 21 | 91917,05 | 91144,00 | 6992,13 | 81092,00 | 111439,00 | |
| Nº LSB Lobo Insular | NÃO | 23 | 0,17 | 0,00 | 0,49 | 0,00 | 2,00 | 0,371 |
| | SIM | 21 | 0,10 | 0,00 | 0,44 | 0,00 | 2,00 | |
| Volume LSB Lobo Insular | NÃO | 23 | 7,91 | 0,00 | 25,80 | 0,00 | 115,56 | 0,334 |
| | SIM | 21 | 1,83 | 0,00 | 8,39 | 0,00 | 38,43 | |
| Volume Total Lobo Insular | NÃO | 23 | 12918,7 | 12754,00 | 1054,45 | 10967,00 | 14824,00 | 0,264 |
| | SIM | 21 | 13310,0 | 13116,00 | 920,73 | 11717,00 | 15085,00 | |
| Nº LSB Lobo Parietal | NÃO | 23 | 1,52 | 0,00 | 3,36 | 0,00 | 14,00 | 0,978 |
| | SIM | 21 | 0,67 | 0,00 | 1,53 | 0,00 | 7,00 | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Volume LSB Lobo Parietal | NÃO | 23 | 52,20 | 0,00 | 120,05 | 0,00 | 492,74 | 0,945 |
| | SIM | 21 | 24,71 | 0,00 | 66,10 | 0,00 | 292,49 | |
| Volume Lobo Parietal | NÃO | 23 | 80300,3 | 82014,00 | 6488,39 | 64441,00 | 90730,00 | 0,148 |
| | SIM | 21 | 83925,9 | 83166,00 | 6972,48 | 73757,00 | 96795,00 | |
| Nº LSB Lobo Occiptal | NÃO | 23 | 0,09 | 0,00 | 0,42 | 0,00 | 2,00 | 0,339 |
| | SIM | 21 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Volume LSB Lobo Occiptal | NÃO | 23 | 1,13 | 0,00 | 5,40 | 0,00 | 25,92 | 0,339 |
| | SIM | 21 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Volume Lobo Occiptal | NÃO | 23 | 44320,0 | 44010,00 | 4789,72 | 35122,00 | 53091,00 | 0,972 |
| | SIM | 21 | 44910,7 | 43676,00 | 5115,49 | 38840,00 | 55264,00 | |
| N° LSB Pequenas | NÃO | 23 | 3,78 | 0,00 | 8,03 | 0,00 | 29,00 | 0,520 |
| | SIM | 21 | 1,57 | 1,00 | 2,75 | 0,00 | 10,00 | |
| Volume LSB Pequenas | NÃO | 23 | 61,36 | 0,00 | 132,48 | 0,00 | 512,55 | 0,529 |
| | SIM | 21 | 26,44 | 9,76 | 49,46 | 0,00 | 196,84 | |
| Nº LSB Médias | NÃO | 23 | 0,35 | 0,00 | 0,93 | 0,00 | 4,00 | 0.916 |
| | SIM | 21 | 0,29 | 0,00 | 0,64 | 0,00 | 2,00 | |
| Volume LSB Médias | NÃO | 23 | 16,02 | 0,00 | 42,96 | 0,00 | 184,86 | 0,917 |
| | SIM | 21 | 13,37 | 0,00 | 30,56 | 0,00 | 104,60 | |
| Nº LSB | NÃO | 23 | 0,52 | 0,00 | 0,90 | 0,00 | 3,00 | 0,314 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grandes | SIM | 21 | 0,24 | 0,00 | 0,54 | 0,00 | 2,00 | |
| Volume LSB Grandes | NÃO | 23 | 71,53 | 0,00 | 141,55 | 0,00 | 511,33 | 0,293 |
| | SIM | 21 | 23,37 | 0,00 | 54,26 | 0,00 | 180,43 | |
| Razão LSB/SubsBranca | NÃO | 23 | 0,04 | 0,00 | 0,07 | 0,00 | 0,29 | 0,970 |
| | SIM | 21 | 0,01 | 0,00 | 0,03 | 0,00 | 0,09 | |
| Razão LSB/LoboFrontal | NÃO | 23 | 0,08 | 0,00 | 0,19 | 0,00 | 0,88 | 0,529 |
| | SIM | 21 | 0,03 | 0,00 | 0,06 | 0,00 | 0,25 | |
| Razão LSB/Lobo Temporal | NÃO | 23 | 0,01 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,05 | 0,671 |
| | SIM | 21 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,03 | |
| Razão LSB/Lobo Insular | NÃO | 23 | 0,06 | 0,00 | 0,19 | 0,00 | 0,85 | 0,334 |
| | SIM | 21 | 0,01 | 0,00 | 0,06 | 0,00 | 0,30 | |
| Razão LSB/Lobo Parietal | NÃO | 23 | 0,06 | 0,00 | 0,14 | 0,00 | 0,57 | 0,945 |
| | SIM | 21 | 0,03 | 0,00 | 0,08 | 0,00 | 0,36 | |
| Razão LSB/Lobo Occiptal | NÃO | 23 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,06 | 0,339 |
| | SIM | 21 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

### 4.4. Análise das variáveis dicotômicas de LSB com relação aos grupos

Nessa análise, considerou-se a forma dicotômica das variáveis de número de lesões total, por localização e tamanho. Essas variáveis recebem a categoria não, se o número de lesões for zero, e sim, caso contrário (número de lesões maior ou igual a 1).

Nas Tabelas 11 a 19 estão as tabelas cruzadas entre grupo e a variável dicotômica de LSB. Podemos observar que não há indícios de associação entre grupo e a variável de LSB dicotômica para nenhuma localização, tamanho e total.

**Tabela 11: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° total LSB**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor p[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº total LSB | Nenhum | n | 5 | 6 | 9 | 6 | 26 | 0,501 |
| | | % | 33.3% | 42.9% | 60.0% | 40.0% | 44.1% | |
| | Pelo menos 1 | n | 10 | 8 | 6 | 9 | 33 | |
| | | % | 66.7% | 57.1% | 40.0% | 60.0% | 55.9% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 12: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de Nº LSB Lobo Frontal**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor p[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Lobo Frontal | Nenhum | n | 8 | 6 | 11 | 10 | 35 | 0,387 |
| | | % | 53.3% | 42.9% | 73.3% | 66.7% | 59.3% | |
| | Pelo menos 1 | n | 7 | 8 | 4 | 5 | 24 | |
| | | % | 46.7% | 57.1% | 26.7% | 33.3% | 40.7% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 13: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Lobo Temporal**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor p[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Lobo Temporal | Nenhum | n | 12 | 11 | 14 | 12 | 49 | 0,714 |
| | | % | 80.0% | 78.6% | 93.3% | 80.0% | 83.1% | |
| | Pelo menos 1 | n | 3 | 3 | 1 | 3 | 10 | |
| | | % | 20.0% | 21.4% | 6.7% | 20.0% | 16.9% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 14: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Lobo Insular**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor p[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Lobo Insular | Nenhum | n | 13 | 12 | 15 | 13 | 53 | 0,554 |
| | | % | 86.7% | 85.7% | 100.0% | 86.7% | 89.8% | |
| | Pelo menos 1 | n | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 | |
| | | % | 13.3% | 14.3% | 0.0% | 13.3% | 10.2% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 15: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Lobo Parietal**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor $p^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Lobo Parietal | Nenhum | n | 8 | 8 | 12 | 9 | 37 | 0,474 |
| | | % | 53.3% | 57.1% | 80.0% | 60.0% | 62.7% | |
| | Pelo menos 1 | n | 7 | 6 | 3 | 6 | 22 | |
| | | % | 46.7% | 42.9% | 20.0% | 40.0% | 37.3% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 16: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Lobo Occiptal**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor $p^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Lobo Occiptal | Nenhum | n | 15 | 14 | 14 | 15 | 58 | 0,999 |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 93.3% | 100.0% | 98.3% | |
| | Pelo menos 1 | n | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | | % | 0.0% | 0.0% | 6.7% | 0.0% | 1.7% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 17: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de Nº LSB Pequenas**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor $p^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| N° LSB Pequenas | Nenhum | n | 7 | 6 | 11 | 7 | 31 | 0,320 |
| | | % | 46.7% | 42.9% | 73.3% | 46.7% | 52.5% | |
| | Pelo menos 1 | n | 8 | 8 | 4 | 8 | 28 | |
| | | % | 53.3% | 57.1% | 26.7% | 53.3% | 47.5% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 18: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de Nº LSB Médias**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor $p^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Médias | Nenhum | n | 11 | 11 | 13 | 12 | 47 | 0,900 |
| | | % | 73.3% | 78.6% | 86.7% | 80.0% | 79.7% | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pelo menos 1 | n | 4 | 3 | 2 | 3 | 12 | |
| | | % | 26.7% | 21.4% | 13.3% | 20.0% | 20.3% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

**Tabela 19: Tabela cruzada entre grupo e dicotômica de N° LSB Grandes**

| | | | Grupo | | | | Total | Valor $p^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GC | MA | MC | MoA | | |
| Nº LSB Médias | Nenhum | n | 11 | 11 | 13 | 12 | 47 | 0,900 |
| | | % | 73.3% | 78.6% | 86.7% | 80.0% | 79.7% | |
| | Pelo menos 1 | n | 4 | 3 | 2 | 3 | 12 | |
| | | % | 26.7% | 21.4% | 13.3% | 20.0% | 20.3% | |
| Total | | n | 15 | 14 | 15 | 15 | 59 | |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

### 4.5. Descrição dos infartos lacunares silenciosos

A ocorrência de infartos lacunares silenciosos foi muito baixa na amostra: apenas 3 voluntárias. Não foram identificados ILS nos grupos controle e de migrânea crônica. No grupo de migrânea sem aura, duas pacientes apresentaram uma ILS cada, uma no lobo occipital direito e a outra no lobo frontal E. No grupo de migrânea com aura, uma paciente apresentou uma ILS frontal D. Nenhuma das pacientes com ILS relatou histórico de sintomas neurovasculares compatíveis com as lesões descobertas.

### 4.6. Comparação das variáveis de LSB quanto à localização das lesões

Nessa análise, comparou-se os lobos cerebrais quanto ao número de LSBs de cada lobo cerebral, volume de LSBs por lobo cerebral e a razão volume de LSB por lobo dividido pelo volume de cada lobo.

#### 4.6.1 Comparação do número de LSBs entre os lobos cerebrais.

Houve diferença significativa quanto ao número de lesões entre os lobos ($p<0,0001$) conforme exposto na tabela 20. Em valores absolutos os lobos frontal e parietal apresentaram o maior número de lesões. Na análise aos pares, a quantidade de LSBs do lobo frontal foi significativamente superior em relação ao lobo temporal ($p=0,022$), ao lobo insular ($p=0,007$) e ao lobo occiptal ($p=0,001$), mas não diferiu estatisticamente do lobo parietal. O lobo parietal

se destacou na comparação com o lobo occiptal (p=0,009), mas não diferiu dos demais lobos. A análise aos pares pode ser vista na tabela 21.

**Tabela 20 - Comparação do n° de LSBs entre os lobos cerebrais**

| Local | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nº LSB Lobo Frontal | 2.05 | 0.00 | 4.171 | 0 | 23 | <0.0001 |
| Nº LSB Lobo Temporal | .24 | 0.00 | .597 | 0 | 3 | |
| Nº LSB Lobo Insular | .17 | 0.00 | .562 | 0 | 3 | |
| Nº LSB Lobo Parietal | 1.34 | 0.00 | 2.795 | 0 | 14 | |
| N° LSB Lobo Occiptal | .03 | 0.00 | .260 | 0 | 2 | |

**Tabela 21- Comparação aos pares do nº de LSBs por lobo cerebral**

| Amostra1-Amostra2 | Estatística de Teste | Erro Padrão | Estatística de Teste Padrão | Sig. | Sig. Aj. |
|---|---|---|---|---|---|
| NLSBLoboOcciptal-NLSBLoboInsular | ,153 | ,291 | ,524 | ,600 | 1,000 |
| NLSBLoboOcciptal-NLSBLoboTemporal | ,246 | ,291 | ,844 | ,399 | 1,000 |
| NLSBLoboOcciptal-NLSBLoboParietal | ,966 | ,291 | 3,319 | ,001 | ,009 |
| NLSBLoboOcciptal-NLSBLoboFrontal | 1,136 | ,291 | 3,901 | ,000 | ,001 |
| NLSBLoboInsular-NLSBLoboTemporal | ,093 | ,291 | ,320 | ,749 | 1,000 |
| NLSBLoboInsular-NLSBLoboParietal | -,814 | ,291 | -2,795 | ,005 | ,052 |
| NLSBLoboInsular-NLSBLoboFrontal | ,983 | ,291 | 3,377 | ,001 | ,007 |
| NLSBLoboTemporal-NLSBLoboParietal | -,720 | ,291 | -2,474 | ,013 | ,133 |
| NLSBLoboTemporal-NLSBLoboFrontal | ,890 | ,291 | 3,057 | ,002 | ,022 |
| NLSBLoboParietal-NLSBLoboFrontal | ,169 | ,291 | ,582 | ,560 | 1,000 |

### 4.6.2. Comparação do volume de LSBs entre os lobos cerebrais.

A comparação volumétrica das LSBs entre os lobos revelou que há diferença estatisticamente relevante entre eles (p<0,001). Os maiores volumes médios e máximos das lesões ocorreram nos lobos frontal e parietal. Na análise aos pares, a diferença foi significativa entre os seguintes lobos: frontal e temporal (p=0,036), frontal e insular (p=0,020), frontal e

ocicptal (p=0,002), parietal e insular (p=040) e, por fim, parietal e occiptal (p=0,005). Vide tabelas 22 e 23.

**Tabela 22 - Comparação do volume de LSBs entre os lobos cerebrais**

| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Volume LSB Lobo Frontal | 55.49 | 0.00 | 128.86 | 0.00 | 869.63 | <0.0001 |
| Volume LSB Lobo Temporal | 3.81 | 0.00 | 9.43 | 0.00 | 39.65 | |
| Volume LSB Lobo Insular | 4.82 | 0.00 | 17.90 | 0.00 | 115.56 | |
| Volume LSB Lobo Parietal | 42.73 | 0.00 | 95.39 | 0.00 | 492.74 | |
| Volume LSB Lobo Occiptal | 0.44 | 0.00 | 3.37 | 0.00 | 25.92 | |

**Tabela 23 - Comparação aos pares do volume de LSBs por lobo cerebral**

| Amostra1-Amostra2 | Estatística de Teste | Erro Padrão | Estatística de Teste Padrão | Sig. | Sig. Aj. |
|---|---|---|---|---|---|
| VolumeLSBLoboOcciptal-VolumeLSBLoboInsular | ,178 | ,291 | ,611 | ,541 | 1,000 |
| VolumeLSBLoboOcciptal-VolumeLSBLoboTemporal | ,229 | ,291 | ,786 | ,432 | 1,000 |
| VolumeLSBLoboOcciptal-VolumeLSBLoboParietal | 1,017 | ,291 | 3,493 | ,000 | ,005 |
| VolumeLSBLoboOcciptal-VolumeLSBLoboFrontal | 1,076 | ,291 | 3,697 | ,000 | ,002 |
| VolumeLSBLoboInsular-VolumeLSBLoboTemporal | ,051 | ,291 | ,175 | ,861 | 1,000 |
| VolumeLSBLoboInsular-VolumeLSBLoboParietal | -,839 | ,291 | -2,882 | ,004 | ,040 |
| VolumeLSBLoboInsular-VolumeLSBLoboFrontal | ,898 | ,291 | 3,086 | ,002 | ,020 |
| VolumeLSBLoboTemporal-VolumeLSBLoboParietal | -,788 | ,291 | -2,707 | ,007 | ,068 |
| VolumeLSBLoboTemporal-VolumeLSBLoboFrontal | ,847 | ,291 | 2,911 | ,004 | ,036 |
| VolumeLSBLoboParietal-VolumeLSBLoboFrontal | ,059 | ,291 | ,204 | ,839 | 1,000 |

### 4.6.3. Comparação das variáveis relativas de LSBs entre os lobos cerebrais.

As variáveis relativas que indicam a razão do volume de LSB por lobo em relação ao volume total do lobo foram comparadas entre os lobos cerebrais de maneira a tentar equalizar a diferença de volume entre os lobos, uma vez que os lobos frontal e parietal representam os maiores volumes do cérebro. Ao realizar esse tipo de análise a diferença manteve-se

significativa apenas na comparação do lobo frontal com o lobo occiptal (p=0,008) e na comparação do lobo parietal com o lobo frontal (p=0,006). As comparações estão expostas nas tabelas 24 e 25.

**Tabela 24 - Comparação da razão volume LSB / volume lobo entre os lobos cerebrais**

| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo | Valor p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Razão LSB / Lobo Frontal | .0503 | 0.0000 | .12551 | 0.00 | .88 | <0.0001 |
| Razão LSB / Lobo Temporal | .0043 | 0.0000 | .01088 | 0.00 | .05 | |
| Razão LSB / Lobo Insular | .0367 | 0.0000 | .13427 | 0.00 | .85 | |
| Razão LSB / Lobo Parietal | .0526 | 0.0000 | .11533 | 0.00 | .57 | |
| Razão LSB / Lobo Occiptal | .0010 | 0.0000 | .00767 | 0.00 | .06 | |

**Tabela 25- Comparação aos pares da razão volume LSB / volume lobo por lobo cerebral**

| Amostra1-Amostra2 | Estatística de Teste | Erro Padrão | Estatística de Teste Padrão | Sig. | Sig. Aj. |
|---|---|---|---|---|---|
| razao_LSB_LoboOcciptal-razao_LSB_LoboTemporal | ,229 | ,291 | ,786 | ,432 | 1,000 |
| razao_LSB_LoboOcciptal-razao_LSB_LoboInsular | ,297 | ,291 | 1,019 | ,308 | 1,000 |
| razao_LSB_LoboOcciptal-razao_LSB_LoboFrontal | ,975 | ,291 | 3,348 | ,001 | ,008 |
| razao_LSB_LoboOcciptal-razao_LSB_LoboParietal | 1,000 | ,291 | 3,435 | ,001 | ,006 |
| razao_LSB_LoboTemporal-razao_LSB_LoboInsular | -,068 | ,291 | -,233 | ,816 | 1,000 |
| razao_LSB_LoboTemporal-razao_LSB_LoboFrontal | ,746 | ,291 | 2,562 | ,010 | ,104 |
| razao_LSB_LoboTemporal-razao_LSB_LoboParietal | -,771 | ,291 | -2,649 | ,008 | ,081 |
| razao_LSB_LoboInsular-razao_LSB_LoboFrontal | ,678 | ,291 | 2,329 | ,020 | ,199 |
| razao_LSB_LoboInsular-razao_LSB_LoboParietal | -,703 | ,291 | -2,416 | ,016 | ,157 |
| razao_LSB_LoboFrontal-razao_LSB_LoboParietal | -,025 | ,291 | -,087 | ,930 | 1,000 |

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta uma análise transversal das LSBs em mulheres portadoras de migrâneas e controles saudáveis pareados por média de idade. Optou-se pela amostra exclusivamente feminina, uma vez que a prevalência de migrânea é consideravelmente superior

nas mulheres e estudos prévios revelaram correlações signiticativas apenas para o sexo feminino. Também optou-se por não realizar diferenciação quanto lateralidade, uma vez que a volumetria de substância branca não apresentou diferenças significativas entre os hemisférios direito e esquerdo.

A amostra incluiu, de maneira inédita, um grupo de migrânea crônica, além dos grupos de migrânea com e sem aura. A importância de alocar separadamente portadoras de migrânea crônica reside na suposição de que pacientes com crises mais frequentes possuem maior fator de risco para desenvolvimento de LSBs. Além disso, foram incluídas apenas voluntárias sem fatores de risco cardiovascular, uma vez que tais fatores estão relacionados à formação de LSBs e poderiam ser confundidores para a análise.

A análise volumétrica apresentada foi ampla, pois avaliou não apenas o número e volume das lesões, como as caracterizou por lobo cerebral e categoria de tamanho. Ademais, também foram incluídas variáveis relativas, para a averiguar se a quantidade de tecido acometido por LSBs foi significativa em relação ao volume total de substância branca e ao volume dos lobos cerebrais, uma análise também inédita na literatura.

Quanto às variáveis de LSB, não houve diferenças entre os grupos MoA, MA, MC e GC na nossa amostra. Os resultados foram semelhantes entre os grupos para número e volume totais de LSB, número e volume de LSBs por lobo cerebral e categorias de tamanhos de LSBs. Na literatura, os dados são conflitantes e existem poucas pesquisas de base populacional sobre hiperintensidades de substância branca.

Kruit et al. conduziram o primeiro estudo amplo sobre LSBs na migrânea, o CAMERA-1, e também não encontraram diferenças na análise global entre migranosos e grupo controle. Entretanto, na avaliação específica de substância branca profunda, notou-se que o número de LSBs era superior no grupo de portadores de migrânea, quando comparada aos controles; a associação foi independente do tipo de migrânea (*Odds ratio* MoA 2,1; MA 2,0; GC 1,0). (47)

A mesma amostra foi avaliada por Palm-Meinders *et al*, após 9 anos de *follow-up*, no estudo intitulado CAMERA-2. Neste estudo, a análise volumétrica das LSBs foi realizada por segmentação automatizada com posterior correção manual e constatou que o volume de LSBs é maior no grupo de mulheres portadoras de migrânea quando comparados ao grupo controle; mas na análise global, essa diferença não foi estatisticamente relevante. De maneira semelhante, nosso estudo, o qual realizou segmentação exclusivamente manual voxel-a-voxel, não foram encontradas diferenças de volumes de LSBs entre os grupos. (48)

Outro estudo de base populacional foi o ARIC MRI, publicado por Hamedani *et al*. pouco tempo depois. O estudo avaliou o número, localização e volume de LSBs na sequência

de FLAIR de alta resolução. Metodologicamente, se assemelha ao nosso trabalho porque utilizou segmentação manual, no mesmo software, o 3D-Slicer; embora o aparelho de RM utilizado tenha sido o de 1,5T e os cortes mais espessos de 5mm. Além disso, para análise das LSBs utilizou-se variáveis categóricas, as LSBs foram classificadas por níveis de gravidade, numa escala de 0 a 9; o que difere da nossa análise que utilizou variáveis numéricas. Após categorizar a amostra do ARIC-MRI quanto à presença de aura visual, encontrou-se associação entre migrânea sem aura e risco aumentado para níveis mais graves de LSB (*Odds ratio* 1.87). Entretanto, quando os grupos foram comparados diretamente em modelo separado, a diferença não foi estatisticamente significativa. (49)

A única metanálise realizada até o momento, publicada por Bashir *et al* em 2013, incluiu poucos estudos: seis estudos de base populacional e treze estudos clínicos. A metanálise ressalta a heterogeneidade dos estudos, cuja prevalência de LSBs nos portadores de migrânea é bastante variável, de 4-59%. Apesar de concluir que a migrânea com aura está associada a maior risco de LSBs nas mulheres, ressalta que são necessários mais estudos sobre o significado clínico dessas lesões e se representam fatores de risco para outras patologias neurológicas, como demências e doenças cerebrovasculares. (50)

Ainda em relação às diferenças de LSBs entre os grupos, os resultados do nosso estudo são coincidentes com uma última pesquisa de base populacional, que comparou as LSBs em gemelares portadores de migrânea com e sem aura e gemelares saudáveis. Tal estudo utilizou método semi-automatizado para segmentação, categorizou as LSBs em periventriculares e profundas e, por fim, graduou-as pelas escalas de *Fazekas* e *Scheltens*. O estudo concluiu que não houve diferença entre os grupos. Notou-se uma tendência de LSBs de maior volume nos portadores de migrânea em relação ao grupo controle; no entanto, tal diferença não foi estatisticamente relevante. (51-53)

Mais recentemente, um estudo transversal italiano com 90 pacientes portadores de migrânea com aura e um grupo controle de mesmo tamanho pareado por idade, não encontrou diferença entres os grupos. (54)

Nossos resultados se assemelham aos dois estudos transversais comentados, realizados nos últimos anos e se contrapõem aos resultados do CAMERA-2 e ARIC-MRI publicados previamente.

Em relação às variáveis relativas, que comparam o volume da LSBs em relação ao volume de substância branca total e volume de cada lobo, também não encontramos diferenças significativas entre os grupos. Tal análise é inédita na literatura, mas reforça a tendência que o tipo de migrânea não influencia na quantidade de tecido cerebral acometido por lesões de

substância branca quando comparados aos volumes totais, os quais variam de indivíduo para indivíduo.

A análise das LSBS quanto à localização já foi realizada de diversas maneiras na literatura. Alguns estudos focaram no território arterial acometido, atribuindo as lesões à circulação anterior e posterior; outros as dividiram entre supra ou infratentoriais. Existem ainda estudos que categorizam as LSBs entre profundas ou periventriculares, por acreditar que o processo fisiopatológico seja distinto entre elas. No nosso estudo, avaliamos a localização das LSBs por lobo cerebral: frontal, temporal, parietal e occiptal. Os dados de volumetria dos lobos importados do Free-Surfer foram levados em consideração na análise de variáveis relativas, na tentativa de equalizar as proporções do volume de LSB em relação ao volume total de cada lobo, uma vez que os lobos possuem tamanhos diferentes.

Os lobos frontal e parietal tiveram o maior número e maior volume de LSB, no entanto como são os maiores lobos do cérebro, já existe previamente maior probabilidade das LSBS ocorrerem nesses lobos. Na análise das variáveis relativas, a diferença dos lobos frontal e parietal em relação aos demais lobos, apenas foi significativa quando foram comparados ao lobo occiptal.

Um estudo que comparou as variáveis de volumetria das LSBs de migranosos e portadores de esclerose múltipla, achou resultados semelhantes de predomínio, em quantidade, das lesões nos lobos frontal e parietal, mas não encontrou diferença na comparação dos volumes de LSB entre os lobos. Os resultados desse estudo também são coincidentes ao nosso em relação à maior prevalência de LSBs supratentoriais e na circulação anterior. Além disso, relata que as LSBs de circulação posterior foram mais comuns no grupo de MA; na nossa amostra, houve uma única paciente com LSB occiptal, pertencente ao grupo de MC, a qual relatava crises com aura em 15 dias do último mês. (55)

Outro estudo de volumetria de LSBs com metadologia semelhante à nossa mostrou predomínio das lesões nos lobos frontal e parietal e maior prevalência de LSBs profundas; no entanto não analisou os resultados quanto ao território vascular acometido. (56)

O estudo CAMERA-1 encontrou maior risco de LSBs profundas e supratentoriais nos portadores de migrânea em relação aos controles, mas não analisou a localização das lesões quanto ao padrão da circulação arterial, nem em relação aos lobos cerebrais. Pouco tempo depois, Kruit *et al*. publicaram estudo direcionado especificamente à análise das LSBs intratentoriais na população do MRI CAMERA. Nesse estudo, as LSBs infratentoriais encontradas foram encontradas em 4,4% da amostra e estavam quase sempre associadas à

ocorrência concomitante de LSBs supratentoriais. Na nossa amostra, não detectamos LSBs infratentoriais em nenhuma das voluntárias. (47, 57)

Os nossos resultados assemelham-se bastante aos do estudo de Seneviratne *et al.*, no qual não foram vistas quaisquer LSB infratentorial na coorte de 44 pacientes. As LSBs supratentoriais seguiram a seguinte ordem de predileção por lobos: frontal, parietal, temporal e occiptal. Não foram encontradas LSBs na fossa posterior. Uggetti et al. também não identificaram LSBs em território de circulação posterior em uma amostra exclusivamente de migrânea com aura. (54, 58)

Os infartos lacunares silenciosos (ILS) foram avaliados em conjunto em diversos estudos sobre LSBs. Na nossa amostra, a ocorrência de ILS foi infrequente: apenas três voluntárias apresentaram ILS, sendo duas do grupo MoA e uma do grupo MA; não foram identificadas ILS nos grupos MC e C. Apenas uma lesão foi identificada em cada paciente, duas delas se localizavam no lobo frontal e a outra no lobo occiptal. Não foram identificadas ILS infratentoriais

O CAMERA-1 não observou aumento da prevalência global de ILS nos pacientes comparados aos controles, mas notou-se que os ILS localizavam-se predominantemente em territórios irrigados pela circulação posterior, sobretudo no cerebelo. Em estudo subsequente, Kurth *et al*. notaram maior prevalência de ILS apenas no grupo de migrânea com aura, no entanto o sítio de acometimento mais comum foi a susbtância cinzenta profunda. O estudo AGES-RS avaliou voluntários portadores de migrânea após 26 anos do diagnóstico e também mostrou aumento de ILS, principalmente no cerebelo, quando comparados aos controles; entretanto, dada a elevada incidência de aura na população estudada no AGES-RS e pelo fato de não terem seguido critérios da IHS, questiona-se falhas no diagnóstico de migrânea com aura. (24, 47, 59)

Quanto às características clínicas da nossa amostra, avaliamos se as variáveis de LSB foram influenciadas pela idade, tempo de doença, frequência de crise, frequência de aura, intensidade da cefaleia e uso de medicações profiláticas. Correlações estatisticamente significativas, de fraca intensidade, foram encontradas apenas para as variáveis de idade, tempo de doença e frequência de aura.

Acredita-se que a idade seja um fator de risco independente para a formação de LSBs. A prevalência de LSBs aumenta com a idade, sobretudo a partir da 8ª década, mesmo em indivíduos que não são portadores de migrânea. Isso pode estar relacionado à maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares com o passar da idade, os quais estão envolvidos em mecanismos vasculares cerebrais capazes de causar LSBs. (14, 24, 27)

Na análise do nosso estudo, a idade foi a característica clínica que mais se relacionou com a ocorrência de LSB, ainda que a média de idade das participantes do estudo tenha sido de 33 anos, caracterizando uma população de jovens mulheres. Encontramos correlação positiva entre a idade e o volume total de LSB, também entre a idade e o número total de LSBs. Tal correlação manteve-se ao analisar a idade *versus* o número de LSBs por lobo cerebral, o volume de LSBs por lobo cerebral, exceto para o lobo occiptal. O resultado foi semelhante ao testar a associação da idade com as variáveis relativas de volume de LSBs, sendo que não houve correlação apenas para a razão entre volume de LSBs do lobo occiptal dividido pelo volume do lobo occiptal. Na nossa amostra, encontramos apenas uma paciente, pertencente ao grupo de migrânea crônica, com duas lesões no lobo occiptal. A correlação também foi positiva entre a idade e os todos os tamanhos de LSBs: pequenas, médias e grandes.

Os estudos transversais não encontraram correlação significativa das variáveis de LSBs com a idade. No entanto, uma forma mais fidedigna de avaliar a influência da idade na formação de LSBs, talvez seja os estudos de *follow-up*, pois o desenho desses estudos permite avaliar a progressão em número e volume das LSBs. O CAMERA-2, *follow-up* de 9 anos do CAMERA-1, mostrou aumento do volume médio das LSBs profundas apenas no grupo de mulheres portadoras de migrânea sem aura. O ARIC-MRI, cujo o *follow-up* variou de 8-12 anos, concluiu que a migrânea está associada com LSBs apenas nas análises transversais, mas não com a progressão das LSBs ao longo do tempo. Questiona-se o fato da amostra do CAMERA-2 ser mais jovem quando comparada à amostra do ARIC MRI, levando alguns pesquisadores a indagar se as LSBs estão associadas a alterações morfológicas ocorridas ainda nas primeiras décadas de vida. Outro estudo menor, com *follow-up* de 3 anos, demonstrou aumento do número LSBs em relação ao *baseline*; no entanto, nem o crescimento, nem a redução das LSBs se relacionou com a idade. (51, 56)

O tempo de doença também é uma variável importante para ser analisada pois reflete os anos de evolução da doença; logo, indivíduos com mais tempo de doença tiveram seus cérebros expostos por mais tempo aos mecanismos fisiopatológicos relacionados à migrânea e estão mais propensos à formação de LSB. Nós encontramos correlação positiva entre o tempo de doença e as seguintes variáveis de LSB: volume total de LSB, volume médio de LSB, número total de LSB, razão volume LSB dividido pelo volume de toda substância branca, número de LSBs grandes e volumes de LSBs grandes.

A idade de um indivíduo pode influenciar no seu tempo de doença. Tal interação foi testada na nossa amostra e encontrou-se uma correlação positiva, de moderada intensidade.. Portanto, optou-se por realizar novos testes de correlação entre o tempo de doença e as variáveis

de LSB; desta vez, com a variável “tempo de doença” controlada pela variável “idade” e não encontramos as associações anteriormente citadas. Curiosamente, houve correlação fracamente positiva entre tempo de doença (controlado por idade) e o volume das LSBs da ínsula, a qual manteve-se na avaliação do volume relativo das LSBs insulares em relação ao volume total da ínsula.

A ínsula é uma região anatômica envolvida no processamento da dor, especialmente nos aspectos cognitivo-comportamentais e emocionais relacionados à experiência dolorosa; recebe aferências nociceptivas do sistema trigeminovascular e possui eferências para o sistema nervoso autônomo. A porção anterior da ínsula possui conexão com o giro frontal inferior e com os sistemas límbico e paralímbico, enquanto a porção posterior faz conexões com os córtices parietal e temporal posterior. Estudos com ressonância funcional em portadores de migrânea demonstraram aumento da atividade insular no período interictal, o que sustenta a hipótese que as crises migranosas repetidas alteram a função insular ao longo da vida. Pesquisas de conectividade cerebral em grupos pequenos de migrânea sem aura revelaram aumento da conectividade da ínsula anterior com a ponte dorsal e córtices visual e auditivo primários, ao passo que houve redução da conectividade da ínsula posterior com o tálamo e diversas regiões corticais. (60-62)

Poucos estudos avaliaram a associação entre o tempo de doença e as variáveis de LSB e não encontraram correlações, embora tenham sido estudos transversais. No estudo dinamarquês de base populacional, com amostra ampla de gemelares, não houve diferença significativa; entretanto, os participantes eram em média 15 anos mais velhos que a nossa amostra e não foram excluídos os voluntários portadores de fatores de risco cardiovasculares. (51)

Em outro estudo, também transversal, o tempo de doença foi avaliado de maneira diferente. Os portadores de migrânea foram classificados dicotomicamente quanto à presença ou ausência de LSBs e os comparados em relação às variáveis clínicas. Os resultados revelaram que os migranosos portadores de LSBs eram mais velhos, quando comparados aos migranosos sem LSB e aos controles. Nesse trabalho, o tempo de doença, frequência de crises e frequência de aura foram significativamente maiores entre aqueles com LSB. (63)

A associação entre o tempo de doença e as variáveis de LSB foi estudada especificamente na migrânea com aura por Zhang et al. Não houve diferença da carga lesional entre os portadores de migrânea com aura e os controles. Não houve correlação das LSBs com duração da migrânea medida em anos desde o diagnóstico, nem com a frequência de crises.

Resultados semelhantes foram publicados por Galli et. al. em uma amostra de 90 pacientes portadores de aura visual, sensitiva ou afásica. (64, 65)

Um estudo chinês avaliou prospectivamente pacientes portadores de migrânea quanto ao tempo de doença. Os pacientes com LSB no baseline eram mais velhos e tinham maior tempo de duração da migrânea. No follow-up, os pacientes foram divididos entre aqueles que tiveram melhora dos sintomas e os que mantiveram ou pioram os sintomas de migrânea. O grupo que não teve melhora dos sintomas tinha maior carga lesional de LSBs. Esse estudo, no entanto, apresenta algumas limitações como amostra pequena, follow-up curto e perda significativa dos participantes ao longo do seguimento. (66)

Os resultados sobre a associação das LSBs com a idade e o tempo de doença levantam questionamentos sobre a existência de mais um mecanismo vascular responsável pela formação de LSB a depender da idade. Nos pacientes mais jovens, o principal fator influenciador seria a frequência de crises, enquanto nos pacientes mais velhos, o tempo de doença seria mais relevante, pois espera-se que a frequência de crises diminua com a idade, embora haja aumento na incidência das doenças cardiovasculares. (48)

A correlação entre a frequência de aura e as variáveis de LSB foi testada apenas nos grupos MA e MC no nosso estudo. Foi encontrada correlação positiva para o número total de LSBs, número de LSBs dos lobos frontal e temporal, volume de LSB do lobo temporal, número de LSBs pequenas e razão do volume de LSB do lobo temporal sobre o volume do lobo temporal. Parte desses achados pode ser explicada pelo maior volume do lobo frontal em relação aos demais lobos, o que aumenta a chance de encontrar LSB nele. O mesmo raciocínio probabilístico se aplica às LSBs pequenas, as quais representam mais de 80% das lesões encontradas.

Em relação aos lobos, destaca-se as correlações positivas encontradas entre as variáveis de LSB do lobo temporal e a frequência de aura. O lobo temporal participa do processamento nociceptivo mediando a resposta afetiva ao estímulo doloroso e funciona como uma zona de integração multissensorial. Uma vez que o lobo temporal também do processamento visual, ele pode estar envolvido nos mecanismos da aura visual. Macroscopicamente, o córtex visual associativo, que corresponde a área 19 de Brodmann, possui localização occipto-temporal; além disso, o lobo temporal abriga parte das radiações ópticas conhecidas como *Loop de Meyers*. Microscopicamente, estudos de VBM já demonstraram redução da espessura cortical no lobo temporal de pacientes migranosos, enquanto estudos funcionais revelaram hiperexcitabilidade do polo temporal nesses pacientes. (67)

Embora nossa amostra não tenha sido categorizada em relação ao tipo de aura, esperava-se encontrar mais LSBs no lobo occiptal, no qual localizam-se os córtices visuais primário secundário e terciário; uma vez que a aura visual representa o tipo mais prevalente de aura. (68)

A metanálise de Bashir *et al*. concluiu que o tipo de aura não influencia na localização e distribuição das LSBs. Nenhum estudo populacional, até a presente data, avaliou a frequência de aura; embora o CAMERA-1 tenha relatado maior risco de LSB no grupo de mulheres portadoras de migrânea com aura. A depressão alastrante cortical, fenômeno fisiopatologicamente correspondente à fase de aura, seria capaz de deflagrar uma cascata de inflamação neurogênica; uma vez que os eventos inflamatórios relacionados à migrânea estão intrinsecamente ligados aos fenômenos vasculares de oligoemia, poderia se inferir que a presença e a frequência de aura influenciam na formação de LSB; no entanto estudos maiores direcionados especificamente à migrânea com aura são necessários para se chegar a tal conclusão. (47, 50)

A frequência de crises poderia influenciar na formação das LSBs, pois acredita-se que as LSBs estejam relacionadas a episódios repetidos de inflamação neurogênica e disfunção vascular que ocorrem durante a crise migranosa. Dessa forma, postula-se que quanto maior a frequência de crises maior o dano cumulativo no sistema nervoso central. No entanto tal hipótese tem sido refutada por diversos estudos que não mostraram correlação da frequência de crises com as variáveis de LSBs. Na contramão desses estudos, o CAMERA-1 demonstrou que no grupo de mulheres portadoras de migrânea crônica houve maior risco relativo de LSBs para as pacientes com frequência de crises superior a 1 episódio por mês. (50, 51, 56, 68)

Um estudo menor, que avaliou a progressão de LSBs num *follow-up* de 3 anos, utilizando RM quantitativa, evidenciou que os pacientes com menor frequência de crises no baseline estão mais propensos ao desaparecimento LSBs. O mesmo estudo levanta questionamentos sobre a natureza dinâmica das LSBs, pois demonstrou que as lesões pequenas estão mais propensas a diminuir de tamanho, enquanto as lesões grandes estão mais propensas a aumentar; do mesmo modo, também evidenciaram surgimento de novas lesões em alguns pacientes e desaparecimento de lesões prévias em outros pacientes. Dessa forma, permanece a dúvida se a formação de LSBs é um processo reversível ou progressivo ou se apresenta mais de mecanismo fisiopatológico. (56)

A possível reversibilidade das LSBs traz outros questionamentos acerca do papel da terapia antimigranosa como modificadora do curso da doença e se o uso de profiláticos do início

do curso clínico da migrânea seria capaz de reduzir a formação de LSBs. Na nossa amostra não encontramos correlação entre uso de profiláticos e as variáveis de LSB. (49)

Apenas um estudo até o momento avaliou a utilização de profiláticos, por um período de 3 meses e não encontrou diferenças em relação as variáveis de LSB. Vale ressaltar que embora nenhum participante tenha feito uso de triptanos, parte da amostra preenchia critério para abuso de analgésicos. (66)

O CAMERA-2 chegou a analisar o uso de terapia abortiva de crise migranosa, sem diferenciar doses ou classes medicamentosas, e também não encontrou correlações. Outro estudo avaliou abuso de analgésicos, antiinflamatórios e opióides na migrânea crônica, curiosamente o grupo sem abuso de tais substâncias teve maior carga lesional de LSB. (35, 48)

A relação entre LSBs e o abuso de medicações vasoconstritoras cerebrais, como os triptanos e derivados ergotamínimos, ainda não foi estudada; mas acredita-se que o uso excessivo dessas substâncias aumente o risco de formação de LSBs por agravar a oligoemia cerebral e aumentar o risco para eventos vasculares isquêmicos. (69, 70)

Acredita-se que a fisiopatologia para formação de LSBs na migrânea seja multifatorial. Vários mecanismos foram propostos para explicar o surgimento dessas lesões. O mais citado é o mecanismo vascular, pelo qual o efeito cumulativo dos períodos de hipoperfusão durante a crise migranosa seriam capazes de causar isquemias microvasculares. Ademais, os portadores de migrânea possuem um estado pró-inflamatório e pró-coagulante crônicos que contribuem para a disfunção endotelial.

A inflamação neurogênica promove uma toxicidade excitatória por meio da liberação de citocinas inflamatórias e neuropeptídeos vasoativos. Acredita-se que haja quebra da barreira hematoencefálica induzida pela liberação de metaloproteinases, sobretudo na fase de aura. Como mecanismo celular, desta-se a apoptose induzida pelo aumento do cálcio intracelular e alteração mitocondrial intra-axonal. (55, 56, 71)

Além disso, comorbidades, mais prevalentes entre migranosos, contribuir o surgimento das LSBs: hipo e hipertireoidismo subclínicos, elevação da homocisteína, forame oval patente, prolapso de valva mitral. Existem ainda os casos nos quais a migrânea é apenas parte da apresentação clínica de uma doença de base, a exemplo do que ocorre no CADASIL, na esclerose múltiplas e em algumas mitocondriopatias. (50)

Estudos de neuroimagem também já foram utilizados para avaliação microestrutural dos cérebros de portadores de migrânea. A mesma amostra dos estudos CAMERA foi recentemente submetida a uma sequência de RM chamada *Magnetization Transfer Imaging* (MTI), a qual avalia a integridade microestrutural do tecido, não foram encontradas diferenças significativas

nas taxas de magnetização da substância branca. Outro estudo avaliou a microestrutura por meio de sequência de Diffusion Tensor Imaging (DTI) e também não encontrou diferenças na comparação entre os grupos de migrânea episódica, migrânea crônica e controles. (72, 73)

Exames laboratoriais, como marcadores de estresse oxidativo, imuno-histoquímica para pesquisa de anticorpos antineuronais, pesquisa para trombofilias, dosagem do nível sérico de proteína C reativa e da homocisteína, já foram propostos como possíveis biomarcadores para a formação de LSB na migrânea. No entanto, as correlações entre os níveis séricos e a neuroimagem não foram satisfatórios. (74-77)

A intensidade da dor, avaliada no nosso estudo de maneira unimodal por meio de escala verbal numérica, também não apresentou correlação com as LSBs, o que é condizente com a literatura. (48, 50)

Finalmente, destacamos algumas peculiaridades do nosso estudo que o tornam cientificamente relevante. Foi o primeiro estudo a comparar simultaneamente 4 grupos de voluntárias: migrânea sem aura, migrânea com aura, migrânea crônica e controles. Nossa análise de variáveis clínicas da amostra foi ampla pois caracterizou-se e comparou-se os grupos quanto à frequência de crises, à frequência de aura, idade, tempo de doença (controlado e não-controlado pela idade), intensidade da dor e utilização de profiláticos para migrânea. Os estudos já desenvolvidos compararam apenas parte dessas características clínicas entre os grupos.

Quanto à análise de volumetria, elencamos como ponto forte a utilização de variáveis relativas. As medidas de razão entre volume total LSB e volume total da substância branca cerebral e também em relação ao volume de cada lobo tentam equalizar diferenças volumétricas entre os lobos e entre indivíduos. Além disso, propiciam melhor percepção da quantidade de substância branca acometida pelas lesões e quantidade de tecido saudável em relação ao todo.

Uma potencial limitação do nosso estudo foi a baixa prevalência global de LSBs na nossa amostra, na qual praticamente metade das voluntárias não possuía LSBs. Além disso, a ausência de lesões infratentoriais e a baixíssima ocorrência de LSBs e ILS em territórios de circulação arterial posterior, prejudicou a análise nesses sítios anatômicos.

Na avaliação da localização das LSBs utilizamos apenas a divisão por lobos, enquanto a avaliação por distribuição das LSBs entre periventriculares, profundas, subcorticais ou pericalosais poderia revelar novas informações, pois acredita-se que o mecanismo fisiopatológico seja diferente entre elas

A caracterização e comparação da amostra quanto à utilização e abuso de medicações abortivas de crise migranosa, além da análise do uso de medicações profiláticas realizada, também poderia contribuir para melhor compreensão do impacto das terapias antimigranosas

na formação das LSBs. Outra análise adicional seria a caracterização do tipo de aura, uma vez que a aura visual é a mais prevalente na população e em contrapartida houve baixa ocorrência de LSBs no lobo occiptal, no qual se localiza o córtex visual.

## 6. CONCLUSÃO

As LSBs foram pouco prevalentes na nossa amostra, predominaram as lesões pequenas e localizadas na circulação anterior, especialmente nos lobos frontal e parietal. Não foram encontradas LSBs infratentoriais. Foram identificados apenas três ILS em duas voluntárias, sendo apenas um deles em circulação posterior.

Não foram evidenciadas diferenças significativas das variáveis de LSB entre os grupos de migrânea sem aura (MoA), migrânea com aura (MA), migrânea crônica (MC) e grupo controle (GC).

A intensidade da cefaleia, a frequência de crises e a utilização de terapia profilática não influenciaram as variáveis de LSB. A idade foi a característica clínica com maior correlação com as LSBs, para todos os tamanhos de lesão e lobos cerebrais, exceto para o lobo occiptal. O tempo de doença teve correlação com as variáveis globais de LSB e com as LSBs de tamanho grande; quando o tempo de doença foi controlado pela idade, houve apenas correlação fracamente positiva com as variáveis de LSB do lobo insular. A frequência de aura correlacionou-se com as variáveis de LSB dos lobos frontal e temporal, bem como com as lesões de tamanho pequeno.

A relação entre a migrânea e as LSBs permanece incerto, bem como o significado clínico dessas lesões. Não é possível estabelecer se a migrânea é um fator de risco para a formação das LSBs, tampouco se as LSBs são capazes de predizer complicações como declínio cognitivo e eventos cerbrovasculares.

A correlação de estudos de neuroimagem estrutural com estudos funcionais e a realização de coortes com maior *follow-up* podem contribuir para compreensão do papel das LSBs como marcador imagiológico na migrânea.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci. 2011;12(10):570-84.

2. Society HCSotIH. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160.

3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

4. (IHS) HCCotIHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

5. Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S, Chapman E, Conterno L, et al. Prevalence of migraine in Latin America. Headache. 2005;45(2):106-17.

6. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Neurol Clin. 2019;37(4):631-49.

7. Silberstein SD, Lee L, Gandhi K, Fitzgerald T, Bell J, Cohen JM. Health care Resource Utilization and Migraine Disability Along the Migraine Continuum Among Patients Treated for Migraine. Headache. 2018;58(10):1579-92.

8. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018;58 Suppl 1:4-16.

9. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol. 2018;17(2):174-82.

10. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev. 2017;97(2):553-622.

11. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Ann Indian Acad Neurol. 2012;15(Suppl 1):S15-22.

12. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. Annu Rev Physiol. 2013;75:365-91.

13. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015;35(17):6619-29.

14. Porter A, Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and white matter hyperintensities. Curr Pain Headache Rep. 2005;9(4):289-93.

15. du Boulay GH, Ruiz JS, Rose FC, Stevens JM, Zilkha KJ. CT changes associated with migraine. AJNR Am J Neuroradiol. 1983;4(3):472-3.

16. Cuetter AC, Aita JF. CT scanning in classic migraine. Headache. 1983;23(4):195.

17. Mathew NT, Meyer JS, Welsch KM, Neblett CR. Abnormal CT-Scans in migraine. Headache. 1977;16(6):272-9.

18. Osborn RE, Alder DC, Mitchell CS. MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. AJNR Am J Neuroradiol. 1991;12(3):521-4.

19. Matharu MS, Good CD, May A, Bahra A, Goadsby PJ. No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. Eur J Neurol. 2003;10(1):53-7.

20. May A. Morphing voxels: the hype around structural imaging of headache patients. Brain. 2009;132(Pt 6):1419-25.

21. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. Headache. 2008;48(1):109-17.

22. Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. Cephalalgia. 2008;28(6):598-604.

23. DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. Neurology. 2007;69(21):1990-5.

24. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. BMJ. 2011;342:c7357.

25. Bonanno L, Lo Buono V, De Salvo S, Ruvolo C, Torre V, Bramanti P, et al. Brain morphologic abnormalities in migraine patients: an observational study. J Headache Pain. 2020;21(1):39.

26. Colombo B, Dalla Costa G, Dalla Libera D, Comi G. From neuroimaging to clinical setting: what have we learned from migraine pain? Neurol Sci. 2012;33 Suppl 1:S95-7.

27. Moschiano F, D'Amico D, Di Stefano M, Rocca N, Bussone G. The role of the clinician in interpreting conventional neuroimaging findings in migraine patients. Neurol Sci. 2007;28 Suppl 2:S114-7.

28. Cutrer FM, Black DF. Imaging findings of migraine. Headache. 2006;46(7):1095-107.

29. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. Cephalalgia. 1991;11(2):69-74.

30. Ziegler DK, Batnitzky S, Barter R, McMillan JH. Magnetic resonance image abnormality in migraine with aura. Cephalalgia. 1991;11(3):147-50.

31. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Freidl W, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. Headache. 1992;32(6):287-91.

32. Cooney BS, Grossman RI, Farber RE, Goin JE, Galetta SL. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. Headache. 1996;36(10):616-21.

33. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. Brain. 2005;128(Pt 9):2068-77.

34. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. MRI findings in migraine. Rev Neurol (Paris). 2005;161(6-7):661-5.

35. Zheng Z, Xiao Z, Shi X, Ding M, Di W, Qi W, et al. White matter lesions in chronic migraine with medication overuse headache: a cross-sectional MRI study. J Neurol. 2014;261(4):784-90.

36. Aradi M, Schwarcz A, Perlaki G, Orsi G, Kovács N, Trauninger A, et al. Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. Headache. 2013;53(5):752-63.

37. Wang R, Li C, Wang J, Wei X, Li Y, Zhu Y, et al. Automatic segmentation and volumetric quantification of white matter hyperintensities on fluid-attenuated inversion recovery images using the extreme value distribution. Neuroradiology. 2015;57(3):307-20.

38. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. Neuroimage. 2005;26(3):839-51.

39. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. Curr Opin Neurol. 2006;19(4):407-11.

40. Park BY, Lee MJ, Lee SH, Cha J, Chung CS, Kim ST, et al. DEWS (DEep White matter hyperintensity Segmentation framework): A fully automated pipeline for detecting small deep white matter hyperintensities in migraineurs. Neuroimage Clin. 2018;18:638-47.

41. Hong J, Park BY, Lee MJ, Chung CS, Cha J, Park H. Two-step deep neural network for segmentation of deep white matter hyperintensities in migraineurs. Comput Methods Programs Biomed. 2020;183:105065.

42. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. Neuroimage. 2004;22(3):1060-75.

43. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron. 2002;33(3):341-55.

44. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. Neuroimage. 2004;23 Suppl 1:S69-84.

45. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. 2012;30(9):1323-41.

46. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. Malawi Med J. 2012;24(3):69-71.

47. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291(4):427-34.

48. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-97.

49. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, et al. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. Neurology. 2013;81(15):1308-13.

50. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2013;81(14):1260-8.

51. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, Nielsen HH, Krøigård T, Østergaard K, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. Brain. 2016;139(Pt 7):2015-23.

52. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. J Neurol Sci. 1993;114(1):7-12.

53. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. Neuroepidemiology. 2005;24(1-2):51-62.

54. Uggetti C, Squarza S, Longaretti F, Galli A, Di Fiore P, Reganati PF, et al. Migraine with aura and white matter lesions: an MRI study. Neurol Sci. 2017;38(Suppl 1):11-3.

55. Kamson DO, Illés Z, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Leél-Őssy E, et al. Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2012;19(5):696-701.

56. Erdélyi-Bótor S, Aradi M, Kamson DO, Kovács N, Perlaki G, Orsi G, et al. Changes of migraine-related white matter hyperintensities after 3 years: a longitudinal MRI study. Headache. 2015;55(1):55-70.

57. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. Stroke. 2006;37(4):1109-12.

58. Seneviratne U, Chong W, Billimoria PH. Brain white matter hyperintensities in migraine: clinical and radiological correlates. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(7):1040-3.

59. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. JAMA. 2009;301(24):2563-70.

60. Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, Borra R, Linnman C, Burstein R, et al. The Insula: A "Hub of Activity" in Migraine. Neuroscientist. 2016;22(6):632-52.

61. Tso AR, Trujillo A, Guo CC, Goadsby PJ, Seeley WW. The anterior insula shows heightened interictal intrinsic connectivity in migraine without aura. Neurology. 2015;84(10):1043-50.

62. Zhang J, Su J, Wang M, Zhao Y, Zhang QT, Yao Q, et al. The Posterior Insula Shows Disrupted Brain Functional Connectivity in Female Migraineurs Without Aura Based on Brainnetome Atlas. Sci Rep. 2017;7(1):16868.

63. Komáromy H, He M, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Bosnyák E, et al. Influence of hemispheric white matter lesions and migraine characteristics on cortical thickness and volume. J Headache Pain. 2019;20(1):4.

64. Zhang Q, Datta R, Detre JA, Cucchiara B. White matter lesion burden in migraine with aura may be associated with reduced cerebral blood flow. Cephalalgia. 2017;37(6):517-24.

65. Galli A, Di Fiore P, D'Arrigo G, Uggetti C, Squarza S, Leone M, et al. Migraine with aura white matter lesions: preliminary data on clinical aspects. Neurol Sci. 2017;38(Suppl 1):7-10.

66. Xie H, Zhang Q, Huo K, Liu R, Jian ZJ, Bian YT, et al. Association of white matter hyperintensities with migraine features and prognosis. BMC Neurol. 2018;18(1):93.

67. Schwedt TJ, Berisha V, Chong CD. Temporal lobe cortical thickness correlations differentiate the migraine brain from the healthy brain. PLoS One. 2015;10(2):e0116687.

68. Hadjikhani N, Vincent M. Neuroimaging clues of migraine aura. J Headache Pain. 2019;20(1):32.

69. Braunstein D, Donnet A, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, Lantéri-Minet M, et al. Triptans use and overuse: A pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. Cephalalgia. 2015;35(13):1172-80.

70. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. Neurology. 2006;67(7):1128-34.

71. Russo A, Silvestro M, Tessitore A, Tedeschi G. Recent Insights in Migraine With Aura: A Narrative Review of Advanced Neuroimaging. Headache. 2019;59(4):637-49.

72. Arkink EB, Palm-Meinders IH, Koppen H, Milles J, van Lew B, Launer LJ, et al. Microstructural white matter changes preceding white matter hyperintensities in migraine. Neurology. 2019;93(7):e688-e94.

73. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, et al. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. Headache. 2015;55(2):241-51.

74. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. Ann Neurol. 2002;51(3):285-9.

75. Avci AY, Lakadamyali H, Arikan S, Benli US, Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. J Headache Pain. 2015;16:9.

76. Aytaç B, Coşkun Ö, Alioğlu B, Durak ZE, Büber S, Tapçi E, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. Neurol Sci. 2014;35(12):1925-9.

77. Intiso D, Di Rienzo F, Rinaldi G, Zarrelli MM, Giannatempo GM, Crociani P, et al. Brain MRI white matter lesions in migraine patients: is there a relationship with antiphospholipid antibodies and coagulation parameters? Eur J Neurol. 2006;13(12):1364-9.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Projeto "Volumetria de tronco cerebral e cerebelo por ressonância magnética de pacientes com migrânea"**

Você está sendo convidado a participar do estudo "Volumetria de tronco cerebral e cerebelo por ressonância magnética de pacientes com migrânea".

A enxaqueca é uma doença bastante comum e se expressa por dor de cabeça acompanhada de náuseas, intolerância à luz e ao som. Tanto a dor como os outros sintomas ocorrem por alterações no cérebro. Esta pesquisa pretende verificar se o cérebro de indivíduos com enxaqueca (ou migrânea) é diferente do cérebro de indivíduos que não apresentam enxaqueca. Analisaremos a presença de alterações isquêmicas (pequenos "AVCs" ou "derrames cerebrais") e o volume de algumas regiões do cérebro (tronco cerebral e cerebelo). Sendo assim, acreditamos que essa pesquisa seja importante para entendermos melhor o que acontece no cérebro de pacientes com enxaqueca.

Para a realização do estudo você responderá ao um questionário (dados da história clínica e presença/ausência de contraindicações ao exame de ressonância) e será submetido ao exame de ressonância magnética de encéfalo sem administração de contraste. O tempo previsto desse exame é de 15 minutos. Com relação à ressonância magnética, é possível que ocorram os seguintes desconfortos ou riscos: necessidade de permanecer imóvel durante todo o exame (quinze minutos); necessidade de permanecer em silêncio durante o exame, exceto se ocorrer questionamento por parte do(a) responsável técnico pelo exame, incômodo pelo barulho emitido pelo aparelho de ressonância; ansiedade e inquietação pela forma do aparelho de ressonância (forma de túnel).

Faz-se necessário ressaltar que, caso você decida não participar do estudo, não ocorrerá quaisquer prejuízos em seu acompanhamento ambulatorial. Durante todo o período de estudo, caso precise esclarecer qualquer dúvida, basta entrar em contato com o pesquisador ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP. Em caso de qualquer problema de saúde relacionado ao envolvimento na pesquisa, será disponibilizado a atendimento no Ambulatório de Cefaleia (ACEF).

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão. As informações desta pesquisa serão confidencias, e divulgaremos apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os

responsáveis pelo estudo, sendo garantido o sigilo sobre sua participação. Caso necessário, utilizaremos nas referidas publicações, as imagens de ressonância magnética de encéfalo geradas no estudo.

**O exame de ressonância magnética será agendado em um horário específico e terá duração de quinze minutos, e para que você venha ao HC para fazer esse exame, pagaremos o valor de quinze reais para cobrir suas despesas com transporte.**

Caso deseje participar do estudo será fornecida uma via do TCLE, assinado e rubricado em todas as páginas, por você e pelo pesquisador.

**Projeto "Volumetria de tronco cerebral e cerebelo por ressonância magnética de pacientes com migrânea"**

**AUTORIZAÇÃO**:

Eu, _____, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todos os meus questionamentos, acredito estar bem informado, ficando evidente para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do que foi explicado, declaro minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

**Dados dos pesquisadores**:

Nome: Natália de Oliveira Silva, Priscila Colavite Papassidero e Fabíola Dach

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP

Telefone: (16) 3602-2893 (quintas-feiras pela manhã)

Telefone para contato 24 horas/dia todos os dias da semana: (16) 98122-7796 e (16) 98112-6343.

Endereços eletrônicos:natalia.escs@gmail.com, priscila.pcp@hotmail.com e fabioladach@usp.br

**Dados do CEP responsável pela autorização da pesquisa**:

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo-Campus Ribeirão Preto, SP.

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP

Telefone: (16) 3602 2228.

Endereço eletrônico: cep@hcrp.fmrp.usp.br

_____

**Nome do voluntário ou de seu representante legal**

_____ **Data:___/___/___**

**Assinatura do voluntário ou de seu representante legal**

_____

**Nome do pesquisador**

_____**Data:___/___/___**

**Assinatura do pesquisador**

V4 - 22/08/2017

# APÊNDICE B

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** VOLUMETRIA DE TRONCO CEREBRAL E CEREBELO DE PACIENTES COM MIGRÂNEA

**Pesquisador:** Fabíola Dach

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 48763315.4.0000.5440

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.280.841

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de emenda ao projeto de pesquisa conforme carta datada de 22 de agosto de 2017.

**Objetivo da Pesquisa:**

Não modificado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não modificado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Justificativa da Emenda:

1. Retirada do nome de Jorge Alberto Pentiado Junior por não mais fazer parte da equipe de pesquisa. Importante lembrar que o mesmo não fez parte de qualquer outro processo do estudo a não ser por detalhar a metodologia do estudo referente a coleta das neuroimagem.
2. Inclusão do nome de duas pesquisadoras no estudo em questão – Natália de Oliveira Silva e Priscila Colavite Papassidero. As mesmas estão fazendo parte da seleção de voluntários, coleta de dados e se manterão como parte da equipe até finalização do projeto.
3. Mudança de nome da pesquisadora principal – a mesma passou a ser chamada por Fabíola Dach

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

após divórcio.

4. Readequação do cronograma – esse estudo faz parte de um projeto temático que, por problemas externos, não pode ser iniciado na data prevista no cronograma apresentado em versão anterior.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora encaminhou o relatório parcial, carta de emenda, TCLE e projeto de pesquisa

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 458ª Reunião Ordinária, realizada em 18/09/2017 aprovou a emenda referente à retirada do pesquisador Jorge Alberto Pentiado Junior, inclusão de Natália de Oliveira Silva e Priscila Colavite Papassidero na equipe de pesquisa, mudança do nome da pesquisadora principal para Fabíola Dach e atualização do cronograma; bem como o Projeto de pesquisa versão 4 - 22/08/17 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 - 22/08/2017. O CEP tomou ciência do Relatório Parcial datado de 22/08/2017.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|---|---|---|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_974805_E2.pdf | 22/08/2017 19:15:53 | | Aceito |
| Outros | Relatorio_parcial_22agosto2017.pdf | 22/08/2017 19:14:32 | Fabíola Dach | Aceito |
| Outros | CARTA_EMENDA_22agosto2017.pdf | 22/08/2017 19:10:57 | Fabíola Dach | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_V4_22agosto2017.pdf | 22/08/2017 19:10:17 | Fabíola Dach | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_V4_22agosto2017.pdf | 22/08/2017 19:09:55 | Fabíola Dach | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.pdf | 15/12/2015 11:21:01 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Outros | Adendo_09dezembro2015.pdf | 15/12/2015 11:15:54 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Outros | Cartaresposta_29setembro2015.docx | 29/09/2015 16:51:05 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaRosto.pdf | 31/08/2015 21:03:21 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Outros | TO.pdf | 28/08/2015 20:44:10 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Manifestacao.pdf | 28/08/2015 20:42:46 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Outros | Aprovado.pdf | 28/08/2015 20:41:40 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.doc | 28/08/2015 20:40:27 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |
| Cronograma | Cronograma.doc | 28/08/2015 20:40:15 | Fabíola Dach Éckeli | Aceito |

**Situação do Parecer:**
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**
Não

RIBEIRAO PRETO, 18 de Setembro de 2017

**Assinado por:**
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**
**(Coordenador)**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br