

Ativação interictal anormal de áreas visuais por ressonância magnética funcional durante uma tarefa visuo-motora em indivíduos com enxaqueca

Interictal abnormal fMRI activation of visual areas during a motor task cued by visual stimuli in migraine

Adriana Bastos Conforto¹, Khallil Taverna Chaim¹, Mario Fernando Prieto Peres¹, André Leite Gonçalves¹, Inara Laurindo Siqueira¹, Maria Angela Maramaldo Barreiros¹, Edson Amaro Junior¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar mudanças na atividade cerebral por meio de ressonância magnética funcional após privação luminosa comparada à exposição à luz, em indivíduos com enxaqueca no estado interictal e em controles. **Métodos:** Dez indivíduos com enxaqueca e dez controles participaram de duas sessões de ressonância magnética funcional. Em cada sessão, realizaram uma tarefa motora com a mão direita guiada por estímulos visuais. Foram colhidas imagens antes e após 30 minutos de privação luminosa ou exposição à luz. Em indivíduos com enxaqueca, a ressonância funcional foi realizada no período interictal. Foi feita a análise de variância com fatores tempo (antes ou depois), sessão (privação ou exposição à luz) e grupo (enxaqueca ou controle). **Resultados:** Houve efeitos significativos de “grupo” em uma área no cíneo bilateral, incluindo a borda superior do sulco calcarino e o córtex extraestriado. Não houve efeitos significativos de “tempo”, “sessão” ou interações entre estes fatores. **Conclusão:** O principal resultado deste estudo sugere um processamento interictal anormal das informações visuais em indivíduos com enxaqueca. A privação luminosa não modulou a atividade na ressonância magnética funcional em indivíduos com ou sem enxaqueca.

Descritores: Córtex visual; Transtornos de enxaqueca; Mapeamento encefálico; Córtex cerebral; Luz

ABSTRACT

Objective: To assess changes in blood-oxygen-level-dependent activity after light deprivation compared to regular light exposure in subjects with migraine in the interictal state and in controls. **Methods:** Ten subjects with migraine and ten controls participated in two sessions

of functional magnetic resonance imaging. In each session, they performed a finger-tapping task with the right hand, cued by visual stimuli. They were scanned before and after 30 minutes of light deprivation or light exposure. In subjects with migraine, functional magnetic resonance imaging was performed interictally. Analysis of variance was made with the factors time (before or after), session (light deprivation or exposure), and group (migraine or control). **Results:** There were significant “group” effects in a cluster in the bilateral cuneus encompassing the superior border of the calcarine sulcus and extrastriate cortex. There were no significant effects of “time”, “session”, or interactions between these factors. **Conclusion:** The main result of this study is consistent with aberrant interictal processing of visual information in migraine. Light deprivation did not modulate functional magnetic resonance imaging activity in subjects with or without migraine.

Keywords: Visual cortex; Migraine disorders; Brain mapping; Cerebral cortex; Light

INTRODUÇÃO

Enxaqueca é uma doença neurológica comum, com uma prevalência média de 12% em adultos.⁽¹⁾ Um conceito amplamente conhecido descreve a enxaqueca como um distúrbio do cérebro caracterizado por processamento sensorial paroxístico anormal.⁽²⁾ O processamento visual anormal foi especialmente observado em portadores de enxaqueca em estudos comportamentais, neurofisiológicos e de imagem.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Adriana Bastos Conforto – Avenida Albert Einstein 627/701, bloco A1, sala 403 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-9205
E-mail: adriana.conforto@gmail.com

Data de submissão: 27/5/2016 – Data de aceite: 5/1/2017

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017AO3719

O interesse na relação entre a patogênese da enxaqueca e a função visual foi incentivado pelas semelhanças encontradas entre as crises de enxaqueca e o fenômeno de depressão alastrante cortical. Inicialmente descrita em animais, a depressão alastrante cortical começa em áreas visuais do cérebro. Uma onda de depressão neuronal se alastra do lobo occipital para as regiões anteriores e é acompanhada em paralelo por uma breve diminuição inicial, seguida de um aumento e, finalmente, uma depressão duradoura no fluxo sanguíneo cerebral. Alterações semelhantes no fluxo sanguíneo foram relatadas no córtex visual durante a crise em pacientes com enxaqueca, apresentando ou não aura.^(3,4) É importante ressaltar que há evidências de as alterações funcionais em áreas relacionadas ao processamento visual não estarem apenas temporariamente associadas à aura visual durante uma crise de enxaqueca, mas também poderem ser observadas na fase interictal.

Entre as crises, podem-se observar amplitudes aumentadas e falta de habituação de respostas visuais com potenciais evocados em indivíduos que apresentam enxaqueca, com ou sem aura.⁽⁵⁾ Na enxaqueca com aura, os estudos de estimulação magnética transcraniana (EMT) interictal indicam um aumento da excitabilidade cortical visual avaliado por limiares de fosfeno após estímulo de V1.⁽⁶⁾ Os limiares de fosfeno diminuídos obtidos após estímulo de V5,⁽⁷⁾ assim como a responsividade à estimulação transcraniana por corrente contínua de V5,⁽⁸⁾ sugerem hiperexcitabilidade desta área visual não primária na enxaqueca, com ou sem aura. Outra evidência que favorece um processamento visual secundário anormal é a observação de que a percepção de movimento está comprometida em indivíduos com enxaqueca, quando comparados aos controles.⁽⁹⁾

Além disto, a responsividade anormal a estímulos sensoriais foi documentada por pré-ativação reduzida e falta de habituação aos estímulos aferentes,⁽⁵⁾ e também por desconforto demonstrado aos estímulos visuais, como listras ou quadriculados,⁽¹⁰⁾ em indivíduos com enxaqueca. A sensibilidade aumentada à luz nestes pacientes e o alívio das crises propiciado pelo descanso em uma sala escura também são bem conhecidos.⁽¹¹⁾

A privação luminosa (PL) pode modular a resposta hemodinâmica na ressonância magnética funcional (RMf) no córtex visual primário quando comparado à exposição à luz (EL).⁽¹²⁾ Em indivíduos com enxaqueca, as anormalidades interictais ou ictais podem ser captadas nas áreas visuais primárias e secundárias, quando os estímulos visuais são apresentados em paradigmas na RMf.⁽¹³⁾ A PL pode aumentar a excitabilidade do córtex motor primário à EMT em indivíduos sadios.⁽¹⁴⁾ Ainda não está definido se a modulação da resposta hemodinâmica na RMf por PL ou EL também é anormal.

OBJETIVO

Nosso objetivo inicial neste estudo de geração de hipótese foi comparar as diferenças entre as respostas hemodinâmicas avaliadas pela ressonância magnética funcional em pacientes com enxaqueca episódica no estado interictal e em controles, antes e após a privação luminosa ou exposição à luz, durante a realização de uma tarefa motora com uma mão, guiada por instruções visuais. Levantamos a hipótese de que efeitos de privação luminosa sobre o sinal dependente do nível de oxigênio seriam diferentes em pacientes com enxaqueca e em controles.

MÉTODOS

Participantes

Os indivíduos com ou sem enxaqueca foram submetidos a duas sessões de RMf em dias separados. Em uma sessão, a RMf foi feita antes e depois da PL, enquanto na outra sessão, antes e depois da EL. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição (número 06/473, CAAE: 0095.0.028.000-06), e foi conduzido em conformidade e com os padrões éticos descritos na Declaração de Helsinque. Todos os indivíduos forneceram seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar.

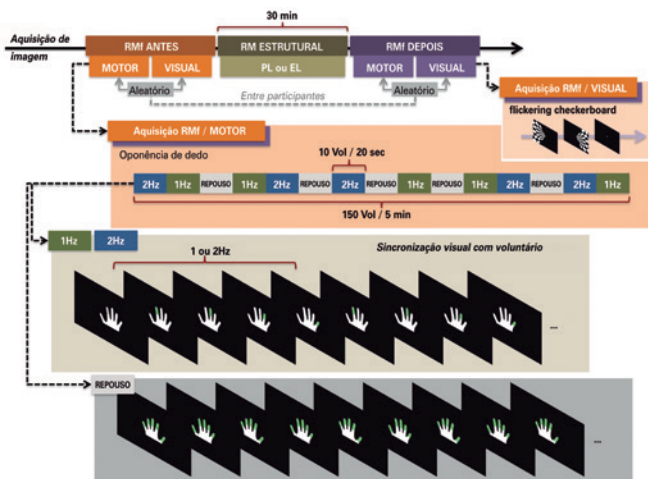
Os indivíduos que desejavam participar após receber informações – de seus médicos ou dos investigadores – sobre o protocolo de anúncios publicados na mídia local foram avaliados por um neurologista. Os critérios de inclusão dos indivíduos foram diagnóstico de enxaqueca (com aura, sem aura, ou crônica) feito por um neurologista, segundo os critérios do *International Headache Society* (IHS),⁽¹⁵⁾ e pelo menos uma crise de enxaqueca no mês anterior aos experimentos. Os critérios de exclusão para todos os indivíduos foram: ser canhoto, de acordo com o inventário de Oldfield;⁽¹⁶⁾ contraindicações à realização da RM; doenças psiquiátricas diferentes de ansiedade ou depressão; doenças neurológicas; uso de drogas profiláticas contra enxaqueca nas 4 semanas anteriores (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, antidepressivos ou antiepiléticos); ressonância magnética cerebral anormal: anormalidades vasculares associadas a alterações na perfusão cerebral, compressão de estruturas venosas, áreas de isquemia recente. Os potenciais indivíduos controle foram excluídos quando tinham história de qualquer cefaleia durante a vida que atendesse aos critérios de uma crise de enxaqueca, conforme os critérios IHS, qualquer cefaleia primária diferente da cefaleia tensional episódica, ou qualquer cefaleia durante o mês anterior aos experimentos. Todos os pacientes com enxaqueca eram

mulheres; assim, o sexo masculino foi um critério de exclusão para os controles, de modo a evitar diferenças na composição dos grupos em relação ao sexo.

Ressonância magnética funcional

Aquisição de imagens

Ressonância magnética funcional foi realizada em um escâner 3T MR (Tim Trio, Siemens, Alemanha), equipado com uma bobina de 12 canais. Foram feitas imagens tridimensionais T1 MPRAGE estruturais sagitais do cérebro inteiro (TR=25s, TE=3,45ms, FA 7°, voxels isotrópicos de 1mm) e FLAIR axial (TR=9.000ms, TE=81ms, IR=2.500ms, FA 150°, matriz 256 x 239, FOV=220mm, espessura de corte 6mm) em todos os indivíduos. Dois conjuntos de 150 imagens funcionais (EPI GRE T2* -BOLD; TR=2.000ms, TE=30ms, FA 90°, voxels isotrópicos de 3,3mm) foram obtidos em cada indivíduo antes e após 30 minutos de PL ou EL (Figura 1).



RMf: ressonância magnética funcional; PL: privação luminosa; EL: exposição à luz.

Figura 1. Paradigma experimental. No paradigma motor sinalizado por estímulos visuais, as oponentias de dedos da mão direita com 1 e 2Hz foram alternadas com descanso a cada 20s em um desenho em blocos. O tempo total de apresentação dos estímulos foi 300s, durante os quais cinco épocas de cada condição foram amostradas. Os indivíduos foram instruídos a permanecerem com os olhos abertos, fixando o olhar no centro de uma tela, e a manter a mão direita em repouso com leve flexão do punho. As instruções de opor cada dedo ao polegar seguindo uma ordem específica foram fornecidas visualmente por meio de óculos bem ajustados, à prova de luz. A figura de uma mão foi apresentada e os indivíduos tinham de mover os dedos coloridos em verde. Durante a condição de repouso, todos os dedos foram realçados. No paradigma visual, foi apresentado um quadriculado cintilante (frequência, 8Hz) ao hemisfério esquerdo por 20s, e ao hemisfério direito, por 20s. Um ponto central de fixação foi então apresentado por 20s. A ordem do paradigma visuomotor e do paradigma visual foi randomizada para todos os indivíduos

Óculos à prova de luz foram montados na cabeça antes de iniciar o experimento e posicionados nos olhos durante PL. Durante EL, os indivíduos foram apenas

expostos a condições padrão de luz ambiente (530lux). Os participantes ouviram músicas selecionadas durante os 30 minutos de PL ou EL e foram instruídos a permanecerem acordados durante o experimento. A ordem das sessões de PL e EL foi randomizada e contrabalançada por todos os indivíduos.

Estímulos visuais foram apresentados de forma binocular por meio de óculos (NNL, Noruega) com um algoritmo dedicado (E-prime, Psylab, EUA), que sincroniza a aquisição de imagem com a apresentação de estímulo. Para poder minimizar o movimento da cabeça, foram usadas faixas na cabeça. Todos os participantes treinaram a tarefa motora por até 20 minutos antes de entrar no escâner.

Paradigma

No paradigma motor guiado por estímulo visual, as oponentias dos dedos da mão direita com 1 e 2Hz foram alternadas com descanso a cada 20s, conforme um desenho em bloco (Figura 1). O tempo total de apresentação dos estímulos foi 300s, durante os quais cinco épocas de cada condição foram amostradas. Os indivíduos foram instruídos a permanecerem com os olhos abertos, fixando o centro de uma tela, e a manterem a mão direita em repouso com leve flexão do punho. As instruções para opor cada dedo ao polegar, em uma ordem específica, foram fornecidas visualmente por meio de óculos bem ajustados, à prova de luz. A figura de uma mão foi apresentada em branco (compreendendo 10,6°/7,2° do campo visual – correspondendo a 90/61% do campo foveal; 100% de contraste com o fundo), e os participantes tinham de mover os dedos coloridos em verde (Figura 1). Em média, cada dedo foi projetado em 2,7°/1,3° do campo visual – correspondendo a 23/11% do campo foveal; 53% de contraste contra o fundo na região foveal.

O dedo que deveria tocar o polegar foi realçado com frequências de 1 e 2Hz. Durante a condição de repouso, todos os dedos foram realçados, alternando as representações das mãos direita e esquerda (a diferença de campo visual mão direita/esquerda foi de 11,9/6,5, com 94% de contraste contra o fundo na região foveal). Mostraremos os resultados obtidos durante as oponentias de dedo com 2Hz, comparadas ao repouso; 1Hz, comparadas ao repouso.

Ainda foram apresentados blocos de estímulos visuais, antes e após PL. Os estímulos visuais consistiram de um padrão quadriculado em uma frequência de 8Hz, apresentados ao hemisfério esquerdo por 20s, ao hemisfério direito por 20s, e a um ponto central de fixação por 20s. Estas condições foram randomizadas para todos os indivíduos. A ordem de apresentação de estímulos visuais e visuomotores também foi randomizada.

Análise de imagem

O processamento de imagens e análise de dados foi feito usando o *software* FMRIB Library Package FSL (Analysis group, FMRIB, Oxford, Reino Unido, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). O pré-processamento padrão foi feito com o *Motion Correction* FMRIB's *Linear Image Registration Tool* (MCFLIRT) – correção do tempo de corte/correção de movimento, *Brain Extraction Tool* – extração do cérebro, pré-processamento do *time-series*, registro e normalização espacial conforme o modelo *Montreal Neurological Institute, high-resolution 152-T1 2mm template*. As imagens foram novamente amostradas neste espaço com voxels isotrópicos de 2mm. Foi aplicado um filtro de atenuação com um kernel Gaussiano com largura total no meio-máximo (FWHM=5mm), para minimizar ruído e diferenças residuais na anatomia giral. Um filtro passa-alta (40s) foi usado para remover ruído de alta frequência. Inferências estatísticas se basearam na teoria de campos Gaussianos randômicos, e alterações relativas aos paradigmas foram modelados por convolução de épocas de teste único com a Função de Resposta Hemodinâmica para aproximar os padrões de ativação com o modelo linear FMRIB melhorado (FILM). Usando análise de regressão múltipla, foram construídos mapas estatísticos representando a associação entre as séries de tempo observadas (por exemplo: sinal BOLD) e uma combinação linear de regressores para cada indivíduo. Os resultados do paradigma motor serão apresentados neste artigo. Os resultados do paradigma visual serão apresentados em outra ocasião.

A análise de grupo foi feita por meio da ferramenta FEAT de nível mais elevado para fornecer mapas de parâmetros estatísticos (SPM), em que todas as análises subsequentes foram realizadas. A Análise de Variância (ANOVA), com fatores tempo (antes ou após), sessão (PL ou EL) e grupo (pacientes com enxaqueca ou controles), foi implementada usando o aspecto do *Design Matrix* com os contrastes oponências de dedos e repouso, e os SPM foram os limiares em uma base de voxel a $Z=2,3$, e um limiar (corrigido) de significância do *cluster* de $p=0,05$. A alteração máxima no sinal BOLD foi coletada na “máxima local” de áreas em que efeitos significantes ou interações foram identificadas na análise ANOVA para análise *post-hoc*. MRI3DX versão 7.63. foi usado para análise visual e renderizado tridimensional.

Já que este foi um estudo de geração de hipótese, o tamanho da amostra não foi determinado. Os resultados deste estudo poderão ser usados para o planejamento de estudos maiores no futuro.

RESULTADOS

Participantes

Vinte mulheres participaram no estudo: dez com enxaqueca (média de idade \pm desvio padrão, $34,8 \pm 7,7$ anos) e dez controles ($33,9 \pm 12,8$ anos). Todas as participantes eram destras. Os escores do inventário de Oldfield⁽¹⁶⁾ para as pacientes variaram de 58 a 100, e para controles, de 50 a 100.

Seis pacientes apresentaram enxaqueca sem aura, e quatro, com aura. A história de enxaqueca tinha, em média, (\pm desvio padrão) $20,6 \pm 9,4$ anos, e o número médio de dias com dor foi de $10,4 \pm 9,4$ por mês. O escore *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) mediano foi de 33,5 (1-80). Escores MIDAS maiores que 20 indicam severa incapacidade. A média de intervalos entre a última crise de enxaqueca e as sessões de RMf foi de $6,1 \pm 5,1$ dias (sessão de EL) e $8,6 \pm 7,4$ dias (sessão de PL).

Ressonância magnética funcional

Os efeitos ou interações ANOVA_{RM} significativos com 2Hz e 1Hz são mostrados na tabela 1, figura 1. Houve efeitos significativos de “grupo” em um *cluster* no cíneo bilateral, incluindo a borda superior do sulco calcarino (V1, BA 17) e córtex extraestriado (V2, BA 18). Não houve nenhum efeito significativo de “tempo”, “sessão”, ou interações entre estes fatores. A figura 3 mostra os resultados da análise *post hoc*.

Tabela 1. Resumo dos efeitos significativos na ativação para o paradigma motor na ressonância magnética funcional, nas frequências de oponências de dedos de 1Hz e 2Hz. São mostrados: áreas, escores Z, volumes (em mm³) e coordenadas da máxima local de ativação

Condição	Área (lado)	Escore Z	mm ³	x	y	z
Efeito de grupo 1Hz	Giro lingual (E)	4,17	5372	-14	-92	-6
	Giro temporal superior (D)	3,92	4210	52	-12	-8
	Lóbulo paracentral (E)	3,76	1770	-14	-24	58
	Giro occipital inferior (D)	3,11	729	42	-72	-8
Efeito de grupo 2Hz	Cúneo esquerdo	4,24	4006	-1	-90	24

E: lado esquerdo; D: lado direito.

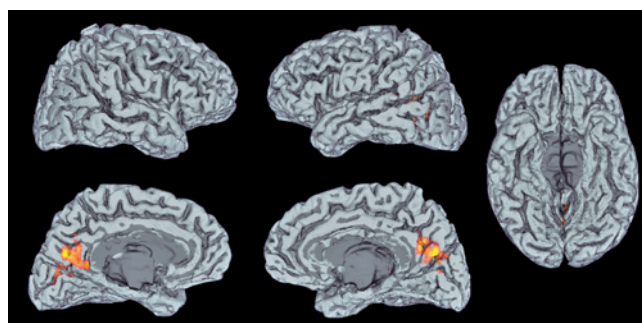
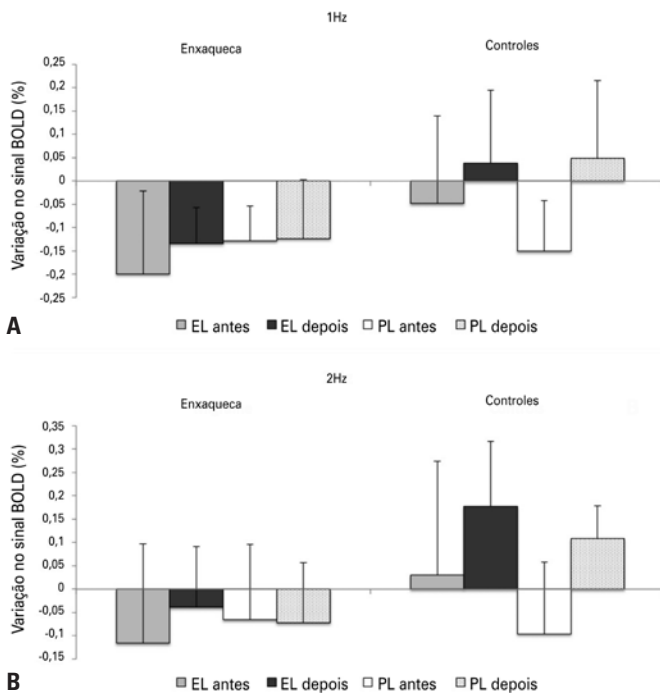


Figura 2. Regiões do cérebro com diferenças significantes para o contraste (oponências de dedos com 2Hz sinalizadas por estímulos visuais > repouso) em participantes com e sem enxaqueca: o *cluster* no cíneo bilateral engloba a borda superior do sulco calcarino (V1, BA 17) e córtex extraestriado (V2, BA 18). Mapas de parâmetros estatísticos foram restritos ao limiar em uma base de voxel a $Z=2,3$ e um limiar (corrigido) de significância de *cluster* de $p=0,05$



PL: privação luminosa; EL: exposição à luz.

Figura 3. Variação no sinal BOLD (%), contraste entre ophônias de dedo e repouso em pacientes com enxaqueca (à esquerda) e controles (à direita) antes e após exposição à luz e privação luminosa, durante ophônias de dedo com 1Hz (A) e 2Hz (B). A percentagem média é mostrada por cada barra. Barra de erro = desvio padrão da média. As medidas foram feitas na máxima local da região englobando a borda superior do sulco calcarino (V1, BA 17) e córtex extraestriado (V2, BA 18). $x=0$ $y=-90$ $z=24$

DISCUSSÃO

O principal resultado neste estudo foi a diferença significativa entre indivíduos com enxaqueca no estado interictal e controles, na ativação por RMf no córtex visual primário e extraestriado durante uma tarefa de ophônia de dedos, sinalizada por estímulos visuais, relativo ao repouso. Este achado é compatível com evidências de processamento interictal anormal de informação visual naqueles que sofrem migrânea. Nossa hipótese de modulação diferencial do sinal BOLD no córtex visual pela PL não foi confirmada. Entretanto, em função do tamanho relativamente pequeno da amostra, não podemos excluir por completo esta suposição.

A maioria dos estudos funcionais interictais de neuroimagem na enxaqueca avaliou respostas a estímulos dolorosos.⁽¹⁷⁾ Nosso paradigma não envolveu apresentação de estímulos dolorosos, e nossos resultados mostraram, pela primeira vez, atividade interictal anormal nas áreas estriada e extraestriada em participantes com enxaqueca, durante uma tarefa motora sinalizada por estímulos visuais. A atividade realçada em outra área, o córtex visual periestriado, já foi relatada em participantes com enxaqueca com aura em um paradigma

de bloco de RMf, em que linhas incongruentes foram apresentadas visualmente.⁽¹⁸⁾ Ademais, em pacientes com aura de enxaqueca de lado fixo, a RMf interictal mostrou respostas BOLD aumentadas nos hemisférios sintomáticos durante estimulação visual.⁽¹⁹⁾

A atividade interictal anormal em áreas do cérebro pode ser específica de paradigmas empregados para focar aspectos particulares do processamento visual. Por exemplo, nenhuma alteração interictal $H_2^{15}O$ PET foi observada em pacientes com enxaqueca no estado interictal, relativo aos controles, em resposta à fotoestimulação, enquanto ativação aumentada foi descrita durante as crises.⁽⁴⁾ A fotoestimulação é um paradigma robusto para esclarecer alterações na resposta hemodinâmica no córtex visual, mas pode não captar diferenças na operação de redes específicas entre portadores de enxaqueca e controles.

Não encontramos nenhuma alteração significativa de ativação RMf em áreas sensorio-motoras. A ativação aumentada do córtex contralateral sensorio-motor em participantes com enxaqueca sem aura, relativo aos controles, foi relatada quando se utilizou um paradigma motor de mão em um desenho em bloco.⁽²⁰⁾ As especificidades do paradigma podem explicar esta discrepância: Rocca et al.⁽²⁰⁾ escolheram uma tarefa motora consistindo de 1Hz flexão e extensão dos últimos quatro dedos da mão direita, alternados com repouso. Em contraste com a apresentação visual do estímulo no nosso paradigma, a sinalização auditiva foi aplicada com um metrônomo para marcar a frequência do movimento, e a RMf foi feita em um escâner de 1,5T. Estudos de conectividade interictal com RMf apontam para um distúrbio na rede interictal na enxaqueca, em vez de uma disfunção restrita a áreas sensorias primária e secundária.^(2,17,21-28) Sinalizações auditivas ou visuais podem engajar diferentes redes e, assim, têm habilidades distintas para mostrar ativação anômala em áreas visuais ou sensorio-motoras, em uma condição tão complexa quanto a enxaqueca.

A ativação “aumentada” ou “diminuída” de áreas visuais pode ser um excesso de simplificação de mecanismos sutis de desvios da normalidade nos cérebros de pacientes com enxaqueca. No presente estudo, as alterações de atividade foram diferentes em indivíduos com enxaqueca e controles nas medidas de RMf, quando realizadas duas vezes dentro de uma sessão experimental. Mudanças de ativação ou responsividade ao longo do tempo podem ser um *endpoint* mais robusto do que a avaliação destes parâmetros em um dado momento para comparações entre participantes com ou sem enxaqueca.

Um exemplo de responsividade diferente ao longo do tempo em participantes com ou sem enxaqueca é o

fenômeno de falta de habituação. Por exemplo, quando estímulos faciais pareados são apresentados a participantes saudáveis, pode-se observar uma diminuição na resposta hemodinâmica, em comparação com a situação quando uma única face é mostrada em um desenho relacionado a evento. A RMf interictal relacionada a evento com estímulo visual pareado revelou um padrão defeituoso de habituação na resposta hemodinâmica em indivíduos com enxaqueca,⁽²⁸⁾ compatível com a já descrita ausência de habituação de respostas evocadas, relatadas em participantes com enxaqueca, com ou sem aura, entre as crises.⁽⁵⁾ Além disto, as alterações nos limiares motores em repouso na EMT durante um período de repouso foram relatadas ao longo do tempo em pacientes com enxaqueca, enquanto nenhuma alteração significativa foi observada em participantes controle.⁽²⁷⁾

Nossos resultados de RMf obtidos por um paradigma motor não doloroso, sinalizado por estímulos visuais, sustentam o conceito de função visual interictal anormal na enxaqueca. Acredita-se que as crises de enxaqueca sejam geradas por alterações no cérebro, incluindo excitabilidade cortical anormal.^(5,27) Possivelmente, o processamento anormal em áreas visuais ou outras áreas sensoriais poderia levar à ativação da “matriz dolorosa”, envolvendo tálamo, ínsula, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal, córtex sensorial primário e secundário, e cerebelo.

A PL, quando comparada com EL, não levou a alterações na ativação na RMf em participantes com ou sem enxaqueca. Uma duração de 60 minutos de PL aumentou a ativação de RMf do córtex visual e diminuiu os limiares de fosfeno, medidos com EMT em participantes saudáveis.⁽¹²⁾ A escolha por uma duração de 30 minutos no presente estudo se baseou em um relatório de excitabilidade corticomotora aumentada à EMT, após 30 minutos de PL, relativo ao valor inicial.⁽¹⁴⁾ Todavia, os experimentos de EMT realizados em paralelo ao presente estudo de RMf não mostraram alterações na excitabilidade corticomotora após 30 minutos de PL em relação ao valor inicial, quando comparadas a alterações após EL relativa no início, em indivíduos com enxaqueca ou controles.⁽²⁸⁾ Considerando que o repouso influencia a atividade basal do cérebro, o período de 30 minutos de relativo repouso durante a PL ou EL pode ter excedido possíveis efeitos de modulação de luz sobre a ativação na RMf ou a excitabilidade à EMT. Assim, quaisquer diferenças nos efeitos de PL, quando comparada à EL, podem ter sido obscurecidas.

A principal limitação deste estudo é o tamanho da amostra. Não foi possível realizar análise de subgrupo para focar possíveis diferenças nos resultados entre pacientes com enxaqueca com ou sem aura, ou se há correlação com a frequência de crises, extensão da de-

ficiência pela enxaqueca e o processamento sensorial anormal. São necessários mais estudos para esclarecer estes pontos e investigar se os resultados de RMf podem prever o risco de cronificação da cefaleia, ou responsividade a tratamentos específicos.

CONCLUSÃO

A função interictal alterada e as anormalidades estruturais discretas no córtex visual podem refletir processos plásticos relacionados a repetidas crises de enxaqueca, além de modificações associadas no fluxo sanguíneo ou metabolismo. De modo alternativo, a espessura aumentada ou a atividade interictal anormal em áreas sensoriais corticais podem refletir um mecanismo comum, com um provável forte componente genético, resultando em enxaqueca e processamento sensorial alterado. São necessários estudos prospectivos para determinar se os achados estruturais e funcionais já estão presentes antes da primeira crise, ou se desenvolvem após repetidas crises, ao longo da vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer André Amorim, Lais Lois, Mariana S. Moraes e Marta O. S. de Freitas pelo recrutamento de pacientes. Este projeto teve o apoio do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein/ Arthur Goldlust [bolsa número 143-06].

REFERÊNCIAS

1. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1170-8.
2. Niazi AK, Anelova M, Sprenger T. Is the migrainous brain normal outside of acute attacks? Lessons learned from psychophysical, neurochemical and functional neuroimaging studies. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(9):1061-7. Review.
3. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*. 2009;8(6):560-8. Review.
4. Denuelle M, Bouloche N, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Géraud G. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 2011;76(3):213-8.
5. Ambrosini A, Magis D, Schoenen J. Migraine--clinical neurophysiology. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:275-93.
6. Brigo F, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Nardone R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci*. 2013;34(6):819-30. Review.
7. Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*. 2002;58(7):1066-9.
8. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(7):833-9.
9. Antal A, Temme J, Nitsche MA, Varga ET, Lang N, Paulus W. Altered motion perception in migraineurs: evidence for interictal cortical hyperexcitability. *Cephalalgia*. 2005;25(10):788-94.

10. Conforto AB, Lois LA, Amaro E, Paes AT, Ecker C, Young WB, et al. Migraine and motion sickness independently contribute to visual discomfort. *Cephalalgia*. 2010;30(2):161-9.
11. Main A, Dowson A, Gross M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headache*. 1997;37(8):492-5.
12. Borojerd B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, et al. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex*. 2000;10(5):529-34.
13. Bramanti P, Grugno R, Vitetta A, Marino S, Di Bella P, Nappi G. Ictal and interictal hypoactivation of the occipital cortex in migraine with aura. A neuroimaging and electrophysiological study. *Funct Neurol*. 2005;20(4):169-71.
14. Leon-Sarmiento FE, Bara-Jimenez W, Wassermann EM. Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett*. 2005;389(1):17-20.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2014;24(Suppl 1):9-160.
16. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
17. Sprenger T, Magon S. Can functional magnetic resonance imaging at rest shed light on the pathophysiology of migraine? *Headache*. 2013;53(5):723-5.
18. Vincent M, Pedra E, Mourão-Miranda J, Bramati IE, Henrique AR, Moll J. Enhanced interictal responsiveness of the migraineous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study. *Cephalalgia*. 2003;23(9):860-8.
19. Hougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, Rostrup E, Larsson HB, Asghar MS, et al. Interhemispheric differences of fMRI responses to visual stimuli in patients with side-fixed migraine aura. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(6):2714-23.
20. Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(3):665-70.
21. 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. Review.
22. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache*. 2013;53(2):401-12. Review.
23. Laxhan SE, Avramut M, Tepper SJ. Structural and functional neuroimaging in migraine: insights from 3 decades of research. *Headache*. 2013;53(1):46-66. Review.
24. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011;70(5):838-45.
25. Tedeschi G, Russo A, Tessitore A. Functional neuroimaging in migraine: usefulness for the clinical neurologist. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:S91-4. Review.
26. Descamps B, Vandemaele P, Reyngoudt H, Deblaere K, Leybaert L, Paemeleire K, et al. Absence of haemodynamic refractory effects in patients with migraine without aura: an interictal fMRI study. *Cephalalgia*. 2011;31(11):1220-31.
27. Maniyar FH, Goadsby PJ. Functional imaging in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(5):333. Review.
28. Conforto AB, Moraes MS, Amaro E Jr, Young WB, Lois LA, Gonçalves AL, et al. Increased variability of motor cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in migraine: a new clue to an old enigma. *J Headache Pain*. 2012; 13(1):29-37.