

Mecanismos farmacológicos do topiramato na profilaxia e tratamento da enxaqueca: uma revisão

Pharmacological mechanism of topiramate in the prophylaxis and treatment of migraine: a review

Emanuela Paz Rosas¹, Raisa Ferreira Costa², Sylvania Tavares Paz³, Ana Paula Fernandes da Silva¹,
Manuela Freitas Lyra de Freitas⁴, Marcelo Moraes Valença^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil

²Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, UFPE, Brasil

³Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional, UFPE, Brasil

⁴Departamento de Anatomia, UFPE, Brasil

Rosas EP, Costa RF, Paz ST, Silva APF, Freitas MFL, Valença MM. Mecanismos farmacológicos do topiramato na profilaxia e tratamento da enxaqueca: uma revisão. *Headache Medicine*. 2018;9(4):190-95

RESUMO

Objetivo: Esta revisão buscou trazer evidências de estudos que abordam os mecanismos de ação do topiramato na prevenção e tratamento da enxaqueca. **Introdução:** A enxaqueca é um distúrbio neurovascular que acomete grande parte da população mundial. O uso de profiláticos contribui para a diminuição da frequência e gravidade desta doença. Dentre os fármacos neuromoduladores utilizados, o topiramato vem se mostrando como um dos mais eficazes para o tratamento preventivo de enxaqueca. Apesar dos mecanismos de ação desta droga ainda não estarem bem elucidados na literatura, existem diversos mecanismos moleculares propostos. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento na literatura, no período de fevereiro a março de 2018, em diferentes bases de dados, utilizando os seguintes termos: topiramato, enxaqueca e mecanismos de ação. Após uma seleção criteriosa, 25 artigos foram selecionados para esta revisão. **Resultados:** Estudos apontaram que os principais mecanismos de ação os quais o topiramato atua está relacionado a uma modulação dos canais iônicos de sódio e cálcio voltagem-dependentes, o bloqueio da transmissão excitatória do glutamato e inibição através dos receptores Ácido gama-aminobutírico (GABA), AMPA/kainato e de algumas isoenzimas da anidrase carbônica. Além disso, o topiramato está envolvido na supressão da depressão alastrante cortical, na influência da atividade trigemino-vascular e na excitabilidade neuronal. **Conclusão:** Sendo assim, o topiramato poderia estar envolvido na prevenção dos principais eventos da fisiopatologia da enxaqueca. Atuando diretamente na depressão alastrante cortical (DAC), na sinalização trigeminovascular e na diminuição da sensibilização central da dor da enxaqueca.

Palavras-chave: Topiramato; transtornos de enxaqueca; farmacologia

ABSTRACT

Objective: This review sought to bring evidence of studies addressing the mechanisms of action of topiramate in the prevention and treatment of migraine. **Background:** Migraine is a neurovascular disorder that affects a large part of the world population. The use of prophylactics contributes to the decrease in the frequency and severity of this disease. Among the antiepileptic drugs, the topiramate, has proven to be the most effective for the treatment of migraine. Although the mechanism of action of this drug is still not well elucidated in the literature, there are several molecular mechanisms proposed. **Methodology:** A survey was carried out in the literature, from February to March 2018, in different databases, using the descriptors: topiramate, migraine and mechanisms of action. After a careful selection, 25 manuscripts were chosen for this review. **Results:** Evidence from a number of studies has indicated that the main mechanisms of action of topiramate are related to the modulation of voltage-dependent sodium and calcium ion channels, blockade of excitatory glutamate transmission and inhibition by gamma-aminobutyric acid receptors (GABA), AMPA/kainate and some isoenzymes of carbonic anhydrase. In addition, topiramate is involved in the suppression of cortical spreading depression, besides influencing trigeminovascular activity, and neuronal excitability. **Conclusion:** Thus, topiramate could be involved in the prevention of major events of the pathophysiology of migraine. Acting directly on cortical spreading depression (DAC), trigeminovascular signals and decreased central sensitization of migraine pain.

Keywords: Topiramate; Migraine disorders; Pharmacology

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico de natureza multifatorial e de caráter hereditário, que ocorre em todos os indivíduos em algum momento da vida, independente da faixa etária e gênero.⁽¹⁾ Tem sido considerada mais prevalente no sexo feminino, devido principalmente ao ciclo hormonal.⁽²⁾

Episódios de enxaqueca ocorrem em torno de 50% da população ao longo do ano e em geral 90% das pessoas relatam ao menos um episódio durante a vida.⁽³⁾ Devido a constância, este distúrbio é considerado atualmente como a sexta doença mais incapacitante do mundo, por afetar a qualidade de vida e a capacidade funcional, além de trazer prejuízos socioeconômicos.⁽⁴⁾

A etiologia da enxaqueca ainda não está bem evidenciada na literatura científica. Estudos vêm propondo que haja o envolvimento de alguns eventos na patogênese da enxaqueca, sendo estes: (1) depressão alastrante cortical (DAC), (2) ativação do sistema trigeminovascular (nociceptores duros) e, de alguma forma, (3) sensibilização periférica e central desta via da dor,⁽⁵⁾ que pode ser desencadeada por uma multiplicidade de fatores que contribuem para um aumento da hiperexcitabilidade neuronal. Além disso, a dor ligada à enxaqueca pode ser resultante de uma ativação repetida e inadequada de neurônios nociceptivos dentro do nervo trigeminal, que posteriormente, induz a liberação de neuropeptídeos e um processo inflamatório estéril.⁽⁶⁾

A profilaxia na enxaqueca tem sido um método bastante utilizado para reduzir a frequência, a gravidade e as deficiências associadas à esta doença.⁽⁷⁾ Vários medicamentos são empregados na prevenção da enxaqueca, incluindo fármacos da classe dos antiepilépticos, dos β -bloqueadores, dos bloqueadores dos canais de cálcio, e dos antidepressivos tricíclicos.^(8,9)

A classe dos antiepilépticos tem sido largamente utilizada para prevenção deste distúrbio, e dentre eles o topiramato (TPM) é um dos mais conhecidos, possuindo um amplo espectro de mecanismos de ação.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Estudos vêm provando cada vez mais sua eficácia na enxaqueca com uma redução média de 72% na frequência de dor de cabeça e de 55% na gravidade.⁽¹³⁾ No entanto, os mecanismos de ação desta droga ainda não estão bem esclarecidos. Portanto, o objetivo dessa revisão é trazer evidências de estudos que abordam os mecanismos de ação do TPM no tratamento da enxaqueca.

MÉTODO

A presente revisão foi realizada no período de fevereiro a março de 2018. Foram avaliados artigos de diferentes delineamentos disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health* (PubMed) e *Web of Science*.

Como estratégia de busca foram utilizados os seguintes termos livres: "Topiramato" e "Mecanismos de Ação" e "Enxaqueca" e seus equivalentes em inglês ("*Topiramate*" and "*Action Mechanism*" and "*Migraine*") selecionados mediante consulta ao *Medical Subject Headings* (MeSH). Apenas os manuscritos que descrevessem os mecanismos de ação do topiramato na profilaxia da migrânea foram inclusos.

O processo de seleção desta revisão de literatura ocorreu em três etapas. Na primeira foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Posteriormente, procedeu-se com a leitura dos artigos e, por último, foram identificados artigos a partir da lista de referências destes manuscritos. Além disso, artigos que não apresentassem mecanismos de ação que não fossem do topiramato ou de doenças que não fossem enxaqueca, e os artigos presentes em mais de uma das bases de dados foram excluídos. Do total de 80 artigos encontrados, 25 foram selecionados para esta revisão.

OS MECANISMOS DE AÇÃO DO TOPIRAMATO NA PROFILAXIA E TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

O topiramato é um derivado do monossacarídeo D-frutose natural, que vem sendo usado não só como uma droga antiepiléptica, mas também como um método preventivo em doenças não epilépticas como a enxaqueca.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Devido à semelhança fisiopatológica entre epilepsia e enxaqueca mecanismos farmacológicos têm sido propostos em ambas as doenças tais como: a modulação dos canais iônicos de sódio dependentes de voltagem⁽¹⁴⁻²⁴⁾ e dos canais iônicos de cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem^(14,17,19,20,22-25) e do tipo L,^(15-17,24,26) o bloqueio da transmissão do glutamato excitatório e inibição de algumas isoenzimas II e IV da anidrase carbônica.^(14-16,18,19,22,26) Estes mecanismos podem influenciar o estado excitatório das células por influenciar os complexos proteicos receptor/canal, incluindo alterações nos seus estados de fosforilação. Tais atuações são conhecidos por influenciar a atividade trigeminovascular.⁽¹⁵⁾

Tabela 1. Resumo dos principais mecanismos de ação do topiramato na enxaqueca

Mecanismos de ação do topiramato na enxaqueca	Referências
Modulação dos canais iônicos de sódio (Na) dependentes de voltagem	14-24
Modulação dos canais iônicos de Ca ²⁺ dependentes de voltagem	14,17,19,20,22-25
Inibição de isoenzimas II e IV da anidrase carbônica	14-16,18,19,22,26
Modulação da sinalização nociceptiva através dos receptores GABAA	26-28
Modificação da neurotransmissão excitatória através dos receptores de glutamato AMPA/kainato	15,17,21,26
Supressão da depressão alastrante cortical	37,38,39
Bloqueio da ativação de neurônios trigeminais	22,23

Ca²⁺- cálcio; GABA- ácido gama-aminobutírico; AMPA- Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico; DAC- Depressão Alastrante Cortical.

A redução do disparo neuronal no complexo trigeminocervical mediado pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) também é um dos mecanismos do topiramato. Por meio dos receptores GABA, o TPM eleva o fluxo de cloreto.^(17,21) Em humanos saudáveis, o TPM aumenta os níveis de GABA no cérebro e de forma indireta, intensifica a transmissão mediada pelo GABA.^(14-17,21,27) Além disso, este fármaco pode ter mecanismos de ação complementares como o de interromper o ciclo fisiopatológico da enxaqueca por inibir a sinalização glutamatérgica pelos nervos aferentes do trigêmeo e pela modulação da sinalização nociceptiva através dos receptores GABA_A no núcleo caudal do trigêmeo ou nas vias descendentes de tronco encefálico.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Outro efeito observado pelo TPM é sua ação inibitória na excitabilidade dos córtices motor e visual. Com esta ação, o TPM pode impedir o desenvolvimento de DAC reduzindo a transmissão nociceptiva e, na maioria das vezes, inibindo a hiperexcitabilidade neuronal.⁽¹⁴⁾

Entre as outras drogas antiepilépticas (AEDs) que são utilizadas no tratamento da enxaqueca, o TPM é a única droga que possui a capacidade de modificar a neurotransmissão excitatória através dos receptores de glutamato Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) subtipo kainato.^(15,17,21,26) Andreou e Goadsby⁽²⁹⁾ avaliaram os efeitos do TPM na ativação trigeminovascular em neurônios de segunda ou terceira ordem do complexo trigeminocervical (TCC) e do núcleo talâmico ventroposteriomedial (VPM), bem como sua ação nos receptores de glutamato ionotrópico ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), e AMPA/kainato dentro desses núcleos. Observou-se que nas duas vias houve uma inibição significativa da atividade

de trigeminovascular no TCC e VPM. Em ambos os núcleos, a aplicação do TPM diminuiu significativamente a ação induzida pela ativação do receptor kainato, propondo assim que o TPM pode modular a transmissão nociceptiva trigeminovascular na via trigeminotalâmica, e que uma das vias de ação deste fármaco tanto no núcleo do TCC quanto no VPM é o receptor AMPA/kainato.⁽²⁹⁾

A substância cinzenta periaquedutal (PAG) tem sido apontada como relevante na modulação da nocicepção craniovascular e está envolvida no sistema que modula a dor descendente, participando na fisiopatologia da enxaqueca.⁽³⁰⁻³²⁾ Os canais de Ca²⁺ em neurônios da PAG modulam a nocicepção trigeminal e sua atividade disfuncional tem certa influência na enxaqueca.⁽²⁸⁾ A ativação de aferências trigeminovasculares das meninges, que ocorre na crise de dor na enxaqueca, e evidências substanciais apontam que o sistema trigeminovascular é também ativado por depressão alastrante cortical, e que é resultante da hiperexcitabilidade neocortical. A alteração na atividade dos canais de Ca²⁺ nos neurônios corticais e da PAG pode representar um alvo para a prevenção da enxaqueca.⁽³³⁾ Martella et al.⁽³⁴⁾ demonstraram em seu estudo que o TPM agiu no bloqueio de canais de Ca²⁺ ativados por alta voltagem, de forma mais potente e eficaz, em neurônios do PAG do que em células piramidais corticais. Essa diferença foi observada porque o TPM inibiu canais do tipo N, P e L da PAG, enquanto que nos neurônios corticais esse fármaco modulou apenas canais do tipo P e L. Esse bloqueio de subtipos específicos de canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem pode restaurar a atividade elétrica normal do córtex e o PAG, e assim pode ser uma das abordagens terapêuticas deste fármaco na prevenção da enxaqueca.⁽³⁴⁾

Em um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado por Hebestreit e May,⁽³⁵⁾ observou-se que TPM diminuiu significativamente a atividade no tálamo e em outras áreas de processamento da dor, bem como foi visto que o TPM aumentou a conectividade funcional entre o tálamo e várias regiões cerebrais, tais como o precuneus bilateral, o córtex cingulado posterior e o córtex somatossensorial secundário. Sugere-se assim, que o TPM tem como alvo um sistema, em vez de uma estrutura única, e exibe efeitos modulatórios no processamento nociceptivo em redes tálamo-corticais durante a dor do trigêmeo.⁽³⁵⁾

Ayata et al.⁽²⁴⁾ avaliaram o TPM na supressão da DAC através da estimulação elétrica e aplicação com cloreto de potássio (KCl) nos hemisférios direito de ratos. Os efeitos dessa droga foram dependentes da dose: 60 e 80 mg/kg/dia reduziram o número de DACs em 30% e 50%, respec-

tivamente. Além disto, foi visto que com uma semana de tratamento (80 mg/kg/dia) não foi suficiente para reduzir o número de depressão alastrante, contudo tratamentos mais longos suprimiram. Porém, o TPM reduziu significativamente a velocidade de propagação de DAC após teste agudo de uma única injeção. Esses dados fornecem fortes evidências experimentais que a DAC está implicada na fisiopatologia da enxaqueca, e que o tratamento sistêmico crônico com drogas profiláticas como TPM suprimem a DAC como uma de suas ações farmacológicas.⁽²⁴⁾

No estudo de Wiedemann et al.,⁽³⁶⁾ o TPM foi utilizado para investigar se havia inibição da DAC através de parâmetros da excitabilidade neuronal, tais como a velocidade de espalhamento, latência e distúrbios de gradientes iônicos em retinas de frangos. O TPM não apresentou efeito sobre a latência entre o estímulo e o início da onda, mas reduziu a velocidade de propagação. Isto pode estar relacionado ao seu efeito inibidor nos receptores AMPA. Portanto, a redução da frequência da DAC pode ser uma via de mecanismo que o TPM atua na prevenção do início da enxaqueca, pois a mesma está diretamente associada a liberação de moléculas durante a propagação de ondas da DAC.⁽³⁶⁾

Em um estudo prospectivo realizado por Akerman e Goadsby,⁽³⁷⁾ utilizaram-se 17 ratos e 13 gatos para observar o efeito do topiramato (10 e 30 mg/kg) na depressão alastrante cortical. No rato, o topiramato (10 mg/kg) não afetou a velocidade de propagação, embora tenha atrasado o início da resposta hiperêmica. No gato, a mesma concentração foi incapaz de impedir a ocorrência de depressão alastrante ou retardar o início da resposta hiperêmica. Em ambos, o topiramato (30 mg/kg) foi capaz de bloquear as alterações no fluxo sanguíneo cerebral e pico cortical das células na depressão alastrante, porém dos 13 gatos apenas oito responderam. Sendo assim, é observado que o topiramato pode agir por mecanismos relacionados à iniciação e propagação da depressão alastrante.⁽³⁷⁾

Medicamentos que impedem a produção de citocinas ou bloqueiam a liberação de peptídeos vasoativos a partir das terminações vasculares do trigêmeo podem ser úteis no tratamento de enxaqueca.⁽³⁸⁾ A interleucina-6 (IL-6) é uma das quimiocinas responsáveis por estimular a ativação dos nervos trigêmeos e liberação de peptídeos vasoativos, resultando em inflamação. Em um estudo, realizou-se a medição dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com enxaqueca crônica, alguns utilizando o TPM como tratamento preventivo e outros não. Com isso, foi visto que este fármaco não atua em mecanismos da concentração sérica de IL-6 em pacientes com enxaqueca crônica, per-

manecendo sem alterações como os que não utilizaram o tratamento.⁽³⁹⁾

No estudo de Akerman e Goadsby,⁽⁴⁰⁾ foi avaliado o efeito do TPM na vasodilatação neurogênica dural induzida pelo peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), óxido nítrico (NO) e estimulação elétrica. O TPM foi capaz de inibir a vasodilatação neurogênica dural na estimulação elétrica apenas na maior dosagem e foi capaz de inibir a dilatação dos vasos sanguíneos durais induzida por NO em todas as doses. A dilatação dos vasos sanguíneos induzida por CGRP não foi alterada com o pré-tratamento com TPM em nenhuma das doses que foram usadas. O TPM, portanto, inibe a vasodilatação neurogênica dural influenciando o estado excitatório das células, e, desse modo, impede a liberação de neurotransmissores.⁽⁴⁰⁾

O estudo de Storer e Goadsby⁽⁴¹⁾ demonstrou que a aplicação local de TPM na sinapse de neurônios de segunda ordem do sistema trigeminovascular de gatos causava uma inibição significativa do disparo de neurônios induzidos por L-glutamato apenas nas maiores correntes microiontoforéticas. Contudo, neste estudo,⁽⁴¹⁾ também foi visto que o TPM, quando administrado sistemicamente, inibia parcialmente este disparo. Posterior a esta administração sistêmica, foi notada uma inibição profunda da ativação de células evocadas pelo L-glutamato no complexo trigeminocervical na sinapse de segunda ordem do sistema trigeminovascular. E, com isso, sugere-se que o topiramato pode atuar fora do complexo trigeminocervical, em espécies como o gato.⁽⁴¹⁾

Em seu estudo, Karadas et al.⁽⁴²⁾ avaliaram a eficácia do TPM na reatividade vasomotora (VMR) da artéria cerebral média (ACM) (direita e esquerda), e da artéria cerebral posterior (PCA), e o fluxo sanguíneo cerebral antes e após tratamento em pacientes de enxaqueca com aura. Houve também neste mesmo estudo o grupo controle (pessoas sem cefaleia) que foi submetido à medida de VMR com a mesma técnica e usando as mesmas artérias. As velocidades de fluxo obtidas a partir da ACM direita e esquerda e os valores de VMR no grupo tratado com TPM não diferiram daqueles do grupo controle. Desta forma, o TPM mostrou-se um profilático eficaz em pacientes com enxaqueca com aura exercendo um importante papel na regulação do controle autonômico cerebrovascular.⁽⁴²⁾

Esse medicamento anticonvulsante pode bloquear a ativação de neurônios trigeminais.^(22,23) Observou-se no estudo de Storer e Goadsby⁽⁴³⁾ o efeito do topiramato na ativação trigeminocervical através da estimulação do seio sagital superior (SSS), que resultou em uma inibição dose-dependente na ativação neuronal do SSS com queima

máxima reduzida na dose 50 mg/kg aos 60 minutos e evocou atividade de *c-Fos* e fluxo sanguíneo do núcleo trigeminocervical. Além disso, o TPM teve um efeito quase máximo em trinta minutos na dose de 5 mg/kg. Essa estimulação do seio sagital superior na presença de topiramato não indica necessariamente uma ação no complexo trigeminocervical, mas demonstra regiões importantes no mesencéfalo e ponte a ser ativada em ambas as crises episódicas e crônicas. O topiramato pode, portanto, bloquear a ativação de neurônios em um local distante do complexo trigeminocervical.⁽⁴³⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do levantamento bibliográfico realizado nesta revisão, estudos sugerem que o topiramato pode atuar em neurônios dentro do sistema trigeminovascular ou secundariamente em um local distante como no tálamo-córtices. Sua ação, além de inibir o disparo excitatório dos neurônios, bloqueando os canais de Na^+ e Ca^{2+} , diminui a liberação de neurotransmissores e peptídeos vasoativos que ajudam na ativação e sensibilização dos neurônios aferentes primários e centrais da dor de enxaqueca. Além disso, a supressão da DAC e a inibição de algumas isoenzimas de anidrase carbônica, de receptores GABA_A e AMPA/kainato são vias pelas quais o topiramato tem prevenido e tratado a enxaqueca.

Agradecimentos

À CAPES e FACEPE, pelo apoio financeiro dado a este projeto de pesquisa, sem o qual esta pesquisa não poderia ter sido desenvolvida.

REFERÊNCIAS

1. Souza NE, Calumby ML, Afonso EO, Nogueira TZS, Pereira ABCNG. Cefaleia: migrânea e qualidade de vida. *Revista de Saúde*. 2015;06(2):23-26.
2. Boes T, Levy D. Influence of sex, estrous cycle and estrogen on intracranial dural mast cells. *Cephalalgia*. 2012;32(12):924-31.
3. International Association for the Study of Pain - IASP [Internet]. Epidemiologia da Cefaleia. Outubro 2012. [acesso em 10 fev/2018]. Disponível em: www.lasppain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/1-Epidemiology_Portuguese.pdf
4. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
5. Kojic Z, Stojanovic D. Pathophysiology of migraine - From molecular to personalized medicine. *Med Pregl*. 2013;66(1-2):53-7.
6. Kors E, Haan J, Ferrari M. Migraine genetics. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(3):212-7.
7. Kececi H, Atakay S. Effects of topiramate on neurophysiological and neuropsychological tests in migraine patients. *J Clin Neurosci*. 2009;16(12):1588-91.
8. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache*. 2014;54(2):364-9.
9. Goadsby PJ. Therapeutic prospects for migraine: can paradise be regained? *Ann Neurol*. 2013;74(3):423-34.
10. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(8):965-73.
11. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlfö C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis - results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004; 251(8):943-50.
12. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
13. Krusz JC, Scott V. Topiramate in the treatment of chronic migraine and other headaches [abstract]. *Headache*. 1999;39:363.
14. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017;57(1):109-25.
15. Spritzer SD, Bravo TP, Drakowski JF. Topiramate for Treatment in Patients with Migraine and Epilepsy. *Headache*. 2016;56(6):1081-5.
16. Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache*. 2016;56(3):603-15.
17. Cutrer FM. Antiepileptic drugs: how they work in headache. *Headache*. 2001;41 Suppl 1:S3-10.
18. Hoffmann J, Charles A. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):361-70.
19. Marmura MJ. Safety of topiramate for treating migraines. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1241-7.
20. Ruiz L, Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. *J J Headache Pain*. 2009;10(6):419-22.
21. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol*. 2009;89(2):176-92.
22. de Tommaso M, Sardaro M, Vecchio E, Serpino C, Stasi M, Ranieri M. Central sensitisation phenomena in primary headaches: overview of a preventive therapeutic approach. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;7(6):524-35.
23. de Tommaso M. Effects of antiepileptic drugs on neurophysiological abnormalities subtending migraine. *Drug Development Research* 68(6):369-75.
24. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-61.
25. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22(1):27-47.

26. Casucci G, Villani V, Frediani F. Central mechanism of action of antimigraine prophylactic drugs. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 1, p.123-6.
27. Corbo J. The role of anticonvulsants in preventive migraine therapy. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 Feb;7(1):63-6.
28. Silberstein SD. Preventive treatment of Migraine. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2006;27(8):410-415.
29. Andreou AP, Goadsby PJ. Topiramate in the treatment of migraine: a kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway. *Cephalalgia.* 2011 Oct; 31(13): 1343-58.
30. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol.* 1984;16(2):157-68.
31. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33(1):48-56.
32. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache.* 2001;41(7):629-37.
33. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:188- 95.
34. Martella G, Costa C, Pisani A, Cupini LM, Bernardi G & Calabresi P. Antiepileptic drugs on calcium currents recorded from cortical and PAG neurons: therapeutic implications for migraine. *Cephalalgia* 2008; 28:1315-1326.
35. Hebestreit JM, May A. Topiramate modulates trigeminal pain processing in thalamo- cortical networks in humans after single dose administration. *PLoS ONE* 2017; 12(10): e0184406.
36. Wiedemann M, Lyhs B, Bartels JP, Sieber M. The pharmacological control of neuronal excitability in the retinal spreading depression model of migraine. *Curr Med Chem.* 2012;19(2): 298-302.
37. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport.* 2005;16(12):1383-7.
38. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache.* 2005;45(7):926-39.
39. Koçer A, Memisogullari R, Domaç FM, İlhan A, Koçer E, Okuyucu S, et al. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract.* 2009;9(5):375-9.
40. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol.* 2005; 146(1):7-14.
41. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate is likely to act outside of the trigeminocervical complex. *Cephalalgia*, 2013;33(5):291-300.
42. Karadas O, Gul HL, Ozturk B, Eroglu E, Demirkaya S. The effects of topiramate therapy on cerebral metabolism in migraine with aura patients. *Turk Neurosurg.* 2014; 24(5):704-9.
43. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia.* 2004;4:1049-56.

Correspondência

Emanuela Paz Rosas.

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária,
Recife - PE, 50670-901.

E-mail: manu_pathy@hotmail.com

telefone: +55 81 2126-8529

Recebido: 6 dezembro 2018

Aceito: 22 de dezembro de 2018