

Topiramato e função cognitiva: revisão

Topiramate and cognitive function: review

Karllus Andhre Leite de Mendonça Santos, Hugo André de Lima Martins, Valdenilson Ribeiro Ribas, Louana Cassiano Silva Lima, Camila Cordeiro dos Santos, Daniella de Araújo Oliveira, Marcelo Moraes Valença
Unidade Funcional de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil

Mendonça Santos KA, Martins HA, Ribas VR, Lima LC, Santos CC, Oliveira DA, Valença MM.
Topiramato e função cognitiva: revisão. Headache Medicine. 2015;6(1):12-8

RESUMO

A despeito da eficácia terapêutica, em suas várias indicações, os efeitos colaterais cognitivos são achados comuns com o uso do topiramato. Estudos descritivos indicam queixas cognitivas inespecíficas, lentificação psicomotora e dificuldades de linguagem, como principais queixas entre os pacientes que precisaram suspender uso da medicação, mesmo quando este apresenta eficácia no controle sintomático do paciente. Mesmo em pacientes que não apresentam queixas de natureza cognitiva com o uso de topiramato, foram encontradas alterações no desempenho em testes psicométricos. Os efeitos cognitivos negativos induzidos pelo topiramato são frequentemente temporários e cessam após descontinuação da medicação. Parece haver determinadas condições associadas a um maior risco para desenvolvimento de efeitos colaterais, como o esquema de titulação aplicado, a dose usada, tempo de manutenção em politerapia e susceptibilidade individual. O modo pelo qual o topiramato leva às alterações cognitivas ainda é pouco compreendida. Estudos de neurofisiologia e neuroimagem funcional procuram elucidar a questão. A magnitude das alterações cognitivas pode ser suficiente para interferir no desempenho escolar, no trabalho e relações sociais e estão entre as principais causas de descontinuação da medicação durante o tratamento.

Palavras-chave: Cognição; Epilepsia; Migrânea; Obesidade; Psiquiatria; Topiramato

ABSTRACT

Despite the therapeutic efficacy, in its various indications, cognitive side effects are common findings with topiramate. Descriptive studies indicate nonspecific complaints cognitive, psychomotor slowness and language difficulties, as main complaints among patients who had to discontinue use of the medication, even when it shows efficacy in symptomatic control of the patient. Even in patients who do not have cognitive

complaints topiramate-related, changes were found in the performance of psychometric tests. The negative cognitive effects induced by topiramate are often temporary and cease after its discontinuation. There appears to be certain conditions associated with an increased risk for the development of side effects such as titration scheme, the dose used, maintenance time polytherapy and individual susceptibility. The mechanism in which topiramate leads to cognitive impairments is still poorly understood. Neurophysiology and functional neuroimaging studies seeking to elucidate the question. The magnitude of the cognitive changes may be enough to interfere with school performance, work and social relationships and are among the leading causes of discontinuation of medication during treatment.

Keywords: Cognition; Epilepsy; Migraine; Obesity; Psychiatric; Topiramate

INTRODUÇÃO

O topiramato vem sendo utilizado no tratamento das cefaleias, particularmente em pacientes com crises frequentes e incapacitantes de migrânea. Como todo fármaco com efeito biológico, efeitos adversos podem acontecer com o uso do topiramato, por esse motivo a dose terapêutica deve ser escalonada com doses crescentes no sentido de diminuir maiores efeitos colaterais da droga.

Uma das grandes vantagens do topiramato é não causar ganho de peso, efeito esse frequentemente encontrado em outros fármacos usados no tratamento preventivo da migrânea. Pelo contrário, o uso do

topiramato provoca uma perda de peso significativa ao longo das semanas do tratamento.

Contudo, o topiramato provoca uma queda na capacidade cognitiva do indivíduo submetido ao tratamento crônico com esse fármaco, o que em muitas situações a pessoa sabendo de tal efeito adverso prefere não tomar a medicação. Isso ocorre com relativa frequência quando o cliente é vestibulando, estudantes do curso de Medicina, médicos e advogados quando se preparam para provas ou concursos públicos.

Nesta revisão os autores desejam comentar a farmacodinâmica, possíveis mecanismos de ação e efeitos colaterais cognitivos do topiramato.

Farmacodinâmica do topiramato

O topiramato foi desenvolvido no final da década de 1970, com objetivo de criar um medicamento para tratamento do diabetes.⁽¹⁾ À molécula da D-frutose, açúcar de ocorrência natural, foram acrescidos dois radicais cetona, conferindo formato tridimensional particular de "canoa torcida", além de um radical sulfeto.⁽¹⁾ Contudo, precocemente, verificou-se sua atividade anticonvulsivante, primeira aplicação clínica, mediante teste de convulsão induzida por eletrochoque máximo, apresentando uma boa eficácia.⁽¹⁾

As características moleculares do topiramato o tornam uma molécula versátil, conferindo diversas propriedades farmacodinâmicas, como: a) inibição de receptores de glutamato, subtipos kainato e AMPA;^(2,3) b) efeitos inibitórios em alguns tipos de canais de Na^+ voltagem-dependentes,⁽⁴⁾ c) inibição de canais de Ca^{2+} ,⁽⁵⁾ e d) modulação de alguns subtipos de receptores GABA-A.⁽⁶⁾ Alguns autores⁽²⁾ têm sugerido, ainda, a existência de um mecanismo comum para essas ações, relacionado com bloqueio da fosforilação da adenosina-5-trifosfato (ATP) em alguns canais, receptores ou proteínas auxiliares da transdução celular.

O topiramato apresenta ação inibitória sobre o influxo iônico promovido pelos receptores glutamatérgicos. Angehagen et al. demonstraram que as correntes transitórias de Ca^{2+} dos receptores AMPA são mitigadas pelo topiramato.⁽³⁾

As correntes de Na^+ voltagem-dependentes são responsáveis pelo potencial de ação rápido e as despolarizações subliminares em condições fisiológicas.⁽⁴⁾ O topiramato apresenta propriedade de diminuição do influxo das correntes persistentes de Na^+ voltagem-dependentes e mantém níveis de voltagem mais negativos

no estado inativado.⁽⁴⁾ Os canais de Ca^{2+} voltagem-dependente também têm sua função modulada pelo topiramato.⁽⁵⁾

O influxo de Cl^- mediado pelo GABA é amplificado pelo topiramato, como demonstrado por estudo com radioligandos.⁽⁶⁾ A interação da molécula com receptores GABA-A ainda não está bem elucidada, mas sabe-se que o topiramato não altera a ligação de outras substâncias ao receptor, como barbituratos e benzodiazepínicos.⁽⁶⁾ Simeone et al identificaram uma preferência de ação modulatória com subunidades específicas do receptor GABA, o que poderia explicar certa variação de efetividade do medicamento.⁽⁷⁾ Entretanto, dentre estes mecanismos, desconhecem-se aqueles que contribuem para ação antimigranosa propriamente dita.

Possíveis mecanismos de ação na migrânea

Estudos demonstram o papel relevante exercido pelo glutamato nos mecanismos algogênicos na migrânea.⁽⁸⁾ A ação do topiramato sobre os receptores de glutamato, tipos AMPA e kainato e, em menos intensidade, sua ação inibitória sobre os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes parecem ser o mecanismo mais consistente para explicar sua ação antimigranosa.⁽¹⁾ A faixa terapêutica estreita (50-100 mg ao dia), para controle dos sintomas migranosos, sugeriria que somente poucos dos mecanismos conhecidos do topiramato teriam ação significativa.⁽¹⁾

O aumento da neurotransmissão mediada pelo glutamato contribui para a sensibilização central, fenômeno relacionado ao desenvolvimento da cefalalgia crônica.⁽⁹⁾ Estudando o efeito do topiramato sobre os receptores glutamatérgicos tipo kainato, em culturas de neurônios da via trigêmeino-talâmica, foi demonstrada redução da atividade de disparo desta via, predominantemente no complexo trigêmeino-cervical e núcleo talâmico ventro-pósteromedial,⁽¹⁰⁾ demonstrando atividade farmacológica específica em via neuronal diretamente relacionada com a fisiopatologia da migrânea.

Shields et al. demonstraram, em estudos em gatos, o papel dos canais de Ca^{2+} na geração dos potenciais de ação dos neurônios nociceptivos do sistema trigêmeino-vascular,⁽¹¹⁾ inferindo um possível mecanismo de ação do topiramato na migrânea. Coadunando-se com a descrição de que alterações no gene da subunidade alfa-1A do canal de Ca^{2+} tipo P/Q estão relacionadas à

migrânea hemiplégica familiar.⁽¹²⁾ Os canais de Ca^{2+} mediam a vasodilatação neurogênica e a dilatação induzida pelo CGRP.⁽¹³⁾

Um dos fenômenos relacionados à migrânea, principalmente com a aura migranosa, é a depressão alastrante. Essa é caracterizada por rápida e completa despolarização de grupos de neurônios contíguos, mediante grande redistribuição iônica dos compartimentos intra e extracelular.⁽⁹⁾ A ativação da corrente de Na^+ persistente é necessária para o desenvolvimento da depressão alastrante, e o bloqueio de alguns canais de Ca^{2+} pode inibi-la,⁽¹⁴⁾ tendo o topiramato propriedades farmacodinâmicas inibitórias descritas nesses sítios.

Efeitos terapêuticos estabelecidos na profilaxia da migrânea

A dor, incluindo cefalalgias, pode ser interpretada como um sinal de alerta para o sistema nervoso.⁽¹⁵⁾ Alterações de plasticidade neuronal podem se estabelecer levando a modificações funcionais cerebrais perpetuadoras da percepção dolorosa. A abordagem profilática faz-se necessária para inibir os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de dores crônicas.

A eficácia terapêutica das drogas antiepiléticas, em especial o topiramato, na profilaxia da migrânea, tem sido demonstrada através de vários estudos.^(16,17) Silvestrini et al., em estudo prospectivo placebo-controlado, encontraram redução de frequência de crises em pacientes com migrânea transformada por abuso de analgésicos.⁽¹⁶⁾

Diener et al.,⁽¹⁸⁾ em um estudo prospectivo placebo-controlado com pacientes com cefaleia crônica por abuso de analgésicos, encontraram superioridade do topiramato em relação ao placebo, com melhora da frequência e na escala MIDAS. Estudo americano, multicêntrico e placebo-controlado, comparou efeito profilático do topiramato com amitriptilina, cuja indicação clínica para profilaxia já está estabelecida. Como resultado, não se observou diferença da eficácia terapêutica entre os grupos, estando, inclusive, o topiramato relacionado com melhora de alguns indicadores de qualidade de vida, como perda e satisfação com próprio peso.⁽¹⁷⁾

Estudo descritivo e prospectivo,⁽¹⁹⁾ comparativo com divalproato de sódio, mostrou boa resposta terapêutica com boa tolerabilidade para ambas as medicações no

controle de crises migranosas em pacientes com migrânea episódica requerente de profilaxia.

Efeitos colaterais cognitivos

A despeito da eficácia terapêutica, em suas várias indicações, os efeitos colaterais cognitivos são achados comuns com o uso do topiramato. Park et al., em revisão sobre o tema, indicaram que sonolência, lentificação mental, déficit de memória e problemas de linguagem são queixas comuns gerados pelo topiramato.⁽²⁰⁾ Mesmo em pacientes que não apresentam queixas de natureza cognitiva com o uso de topiramato foram encontradas alterações no desempenho em testes psicométricos.^(21,22) Thompson et al.,⁽²³⁾ em estudo com pacientes epiléticos, encontraram pior desempenho em fluência verbal e aprendizado verbal, entre aqueles que usaram topiramato. As avaliações que requeriam processamento verbal mostraram-se especialmente sensíveis à medicação.⁽²³⁾ Estudo prospectivo, para avaliação dos efeitos da medicação pós-comercialização, descreveu queixas cognitivas inespecíficas (32,5%), lentificação psicomotora (29,9%) e dificuldades de fala (6,5%) como principais relatos entre os pacientes que precisaram suspender uso da medicação.⁽²⁴⁾

Em estudo comparativo com pacientes em profilaxia para migrânea, com e sem topiramato, foram encontrados 27% de pacientes apresentando queixas de alterações na linguagem, confirmadas por testes neuropsicológicos, além de observadas alterações nas áreas da atenção, habilidades visuo-espaciais, velocidade psicomotora, memória de curto prazo e flexibilidade cognitiva.⁽²⁵⁾ A resposta para teste de fluência semântica para as letras F, C e A tiveram menores escores para os pacientes em uso de topiramato. Os testes de fluência fonêmica mostraram também resultado menores em pacientes em uso de topiramato, mas de modo não significativo.⁽²⁵⁾ Outro estudo⁽²⁶⁾ descreveu um maior comprometimento da fluência fonêmica do que a fluência semântica em pacientes migranosos, que foi atribuído à maior demanda das funções executivas verbais na primeira.

Na avaliação de pacientes saudáveis, também há comprometimento cognitivo após administração de topiramato. Estudo⁽²⁷⁾ comparativo entre gabapentina, lamotrigina e topiramato, com voluntários saudáveis, descreveu maior decaimento das medições psicométricas, especificamente na atenção e fluência verbal, no grupo do topiramato, usando esquema de titulação rápida,

iniciando com 200 mg ao dia e gradualmente alcançando 400 mg em cerca de três semanas. Meador,⁽²⁸⁾ usando esquemas de titulação de 50 mg semanais, descreveu alterações cognitivas brandas, especificamente nos domínios de atenção, vigilância e nomeação, parecendo ser melhor tolerado quando doses são tituladas lentamente e sob menor dose possível.⁽²⁹⁾

Marino et al., estudando indivíduos saudáveis após tomada de dose única de 100 mg de topiramato, verificaram aumento do tempo de reação em testes de fluência verbal, sugerindo disfunção do córtex frontal.⁽³⁰⁾ Pandina et al.,⁽³¹⁾ estudando uso de topiramato em adolescentes saudáveis, observaram significante declínio na fluência semântica no grupo em uso de 50 mg/dia, enquanto o grupo com 100 mg/dia teve redução significativa no tempo de reação psicomotor, latência de reconhecimento e latência de processamento visual. Contudo, o aumento de latência psicomotora não pôde ser atribuído a comprometimento no aprendizado, memória ou nas funções executivas.⁽³¹⁾

Romigi et al., com voluntários saudáveis sob esquema de uso de 100 mg ao dia, demonstraram declínio da fluência verbal após 60 dias de tratamento.⁽³²⁾ O declínio na fluência fonêmica foi similar aos encontrados em estudos com pacientes epiléticos.⁽³²⁾ Estudo usando dosagem máxima de 50 mg duas vezes ao dia, em 35 pacientes avaliados no curso de três meses, o declínio na habilidade de concentração foi a única alteração cognitiva encontrada em testes objetivos.⁽³³⁾

O topiramato é bem tolerado pela maioria dos pacientes, contudo determinadas condições estão associadas a um maior risco para desenvolvimento de efeitos colaterais, como o esquema de titulação aplicado, a dose usada, tempo de manutenção em politerapia e susceptibilidade individual.⁽²⁰⁾ As alterações cognitivas desenvolvidas parecem instalar-se gradualmente com implemento do uso da medicação, apresentando melhora quando da sua retirada.⁽²²⁾ Os efeitos cognitivos negativos induzidos pelo topiramato são frequentemente temporários e cessam após descontinuação da medicação.⁽²⁹⁾

O modo pelo qual o topiramato leva às alterações cognitivas ainda é pouco compreendido. Embora incipientes, estudos de neurofisiologia e neuroimagem funcional estão sendo realizados para elucidar a questão.

Estudos com ressonância magnética funcional avaliam ativação de regiões neurais, através das

modificações de sinal cerebral, após estímulos ou tarefas específicas. Mais propriamente, estudos de farmacorressonância cognitiva comparam o sinal cerebral durante um teste cognitivo em condição de placebo e medicação. Como limitações ao método citamos a baixa intensidade de sinal do efeito direto da medicação (contornado pela comparação dos resultados de testes ou estímulos entre grupos com e sem droga) e efeitos da medicação sobre estruturas neurais e vasculares ao mesmo tempo.⁽³⁴⁾ Apesar destas dificuldades, os achados das pesquisas recentes dão informações valiosas sobre os efeitos de medicações na cognição e comportamento,⁽³⁴⁾ incluindo o topiramato.

Smith et al.⁽³⁵⁾ demonstraram lentificação das respostas e aumento dos erros, durante testes de memória de trabalho, entre pacientes em uso de topiramato, mas não com lamotrigina, assim como o aumento da potência do EEG nas frequências abaixo de 6 Hz, bem como redução da amplitude da onda lenta no potencial evocado, achados compatíveis com prejuízo de memória de trabalho. Jung et al.⁽³⁶⁾ compararam resultados do Potencial Evocado Cognitivo e de Tomografia eletromagnética cerebral de baixa resolução (sLORETA), em um grupo de epiléticos, sem tratamento medicamentoso prévio, antes e após início do topiramato. Observaram aumento da onda P200 relacionada ao uso de topiramato, bem como diminuição da ativação nas regiões pré-frontal, têmporo-límbica e parieto-occipital.⁽³⁶⁾

O componente P200 do potencial evocado está relacionado à seleção de informações relevantes ou desprezáveis após estímulo. O aumento de sua amplitude em pacientes usando topiramato poderia ser devido às dificuldades de categorização e classificação por esses pacientes. Em estudo com pacientes migranosos,⁽³³⁾ a onda P300 não se alterou significativamente entre os pacientes em uso de topiramato, embora tenha-se observado redução dos escores da seção de atenção da Escala de Memória de Wechsler.

De Ciantis et al.,⁽³⁷⁾ comparando resultados de ressonância magnética funcional de pacientes migranosos com indivíduos saudáveis, observaram alterações da atividade cerebral ocorridas durante as tarefas fonêmicas naqueles com distúrbio de linguagem, por redução na ativação das áreas pré-frontais e, nos sujeitos sem queixas, aumento da ativação geral, sugerindo aos pesquisadores algum tipo de mecanismo compensatório.

Jansen et al.,⁽³⁸⁾ em estudos de RM funcional com pacientes epiléticos, encontraram uma significativa menor ativação das regiões relacionadas à linguagem no córtex pré-frontal, associada também a escores significativamente menores naqueles pacientes em uso de topiramato. Em estudo brasileiro, Yasuda et al.⁽³⁹⁾ observaram que os pacientes recebendo topiramato, mesmo em única dose, apresentaram diminuição da desativação das áreas relacionadas à *default mode network* (DMN), durante fMRI para fluência verbal, como também redução dos escores nos testes de fluência verbal. Esta desativação correlaciona-se com as variações da dose do topiramato.⁽³⁹⁾

Mesmo as alterações cognitivas sendo consideradas de intensidade leve a moderada, alguns pacientes podem ter atividades centrais de suas rotinas prejudicadas com o desenvolvimento de sintomas cognitivos, como a leitura em crianças e a capacidade para dirigir em adultos.⁽⁴⁰⁾ A magnitude dessas alterações pode ser suficiente para interferir no desempenho escolar, no trabalho e relações sociais.⁽²³⁾ As alterações cognitivas estão entre as principais causas de descontinuação da medicação durante o tratamento, em levantamento multicêntrico que acompanha os efeitos de longo prazo do topiramato, após início da sua comercialização.⁽²⁴⁾

O uso em pacientes migranosos requer, geralmente, dosagens menores, até 100 mg ao dia. No entanto, mesmo sob baixas doses, em uso diário, os pacientes podem apresentar déficits cognitivos apreciáveis. Lee et al.⁽⁴¹⁾ compararam pacientes em uso de 50 mg, 75 mg e 100 mg de topiramato ao dia, encontrando, mesmo em baixas doses, pacientes apresentando efeitos deletérios sobre memória de trabalho e fluência verbal. Eles demonstraram alterações nas avaliações psicométricas, mesmo em grupos de pacientes usando baixas doses, após um ano de tratamento, principalmente nos domínios da linguagem e atenção/concentração, sugerindo não haver habituação para os efeitos do topiramato sobre a fluência verbal e memória de trabalho.⁽⁴¹⁾

Parece haver correlação dos efeitos cognitivos com a dose usada de topiramato. Estudo paralelo observou a presença de escores mais baixos em testes psicométricos a partir de 192 mg ao dia, com maior frequência em doses de cerca de 384 mg ao dia, mas não em doses entre 64 e 96 mg ao dia, em relação ao placebo,⁽⁴²⁾ ou quando comparado à oxcarbazepina,⁽⁴³⁾ sugerindo certa segurança para evolução de efeitos cognitivos nesta faixa terapêutica.

CONCLUSÃO

O topiramato tem sido utilizado com eficácia no tratamento de diversas doenças como epilepsia, migrânea, obesidade e algumas desordens psiquiátricas.⁽²⁹⁾ Apesar de ser considerado como medicamento seguro, apresenta efeitos adversos sobre a cognição,⁽²⁰⁻³³⁾ que podem levar à descontinuação do tratamento,⁽²⁴⁾ e interferência sobre suas atividades cotidianas do paciente,⁽²³⁾ com impacto negativo sobre sua qualidade de vida. O topiramato é melhor tolerado quando as doses são ajustadas de forma lenta e doses mais baixas possíveis são utilizadas.⁽²⁹⁾ Os efeitos cognitivos negativos induzidos por topiramato, muitas vezes são temporários e cessam após a interrupção de medicação.⁽²⁹⁾

Os estudos de ressonância magnética funcional têm trazido informações relevantes acerca da compreensão das alterações funcionais desencadeadas pelo topiramato.^(33-34,37-39) Como perspectiva futura, considerando possível caráter genético da migrânea, modulado por outros fatores de origem endógena, exógena, ou ambos, avanços em neurogenética podem possibilitar a determinação de testes diagnósticos específicos⁽⁴⁴⁾ para consequente identificação de pacientes mais vulneráveis aos efeitos cognitivos do topiramato.

A utilização do topiramato na profilaxia migranosa pode expor o paciente ao desenvolvimento de limitações de ordem cognitiva, que geralmente não fazem parte da constelação sintomática do doente, e se agregam como óbice ao seu contexto clínico, mesmo diante de melhora da sintomatologia algica. Na profilaxia migranosa, a compreensão de como se desenvolvem os efeitos cognitivos, a identificação de pacientes vulneráveis a suas manifestações, ou ambos, podem contribuir para elaboração de estratégias terapêuticas que permitam a utilização segura do topiramato, como exclusão da opção de uso do topiramato para determinados indivíduos predispostos.

REFERÊNCIAS

1. Shank RP, Maryanoff BF. Molecular Pharmacodynamics, Clinical Therapeutics, and Pharmacokinetics of Topiramate. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14:120-42.
2. Angehagen M, Menachem EB, Shank R. Topiramate modulation of kainate-induced calcium currents is inversely related to channel phosphorylation level. *J Neurochem.* 2004;88:320-5.

3. Angehagen M, Ronnback L, Hansson E et al. Topiramate reduces AMPA-induced Ca^{2+} transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. *J Neurochem.* 2005;94:1124-30.
4. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett.* 1997;231:123-6.
5. Mcnaughton NCL, Davies CH, Randall A. Inhibition of $1E Ca^{2+}$ Channels by Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J Pharmacol Sci.* 2004;95:240-7.
6. White HS, Brown SD, Woodhead JH et al. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res.* 1997;28(3): 167-79.
7. Simeone T, Wilcox KS, White HS. Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA A receptors. *Neuropharmacol.* 2006;50:845-57.
8. Vikelis M, Mitsikostas DD. The Role of Glutamate and its Receptors in Migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007;6(4):251-7
9. Calabresi P, Galletti F, Rossi C. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:188-95.
10. Andreou A, Goadsby P. Topiramate in the treatment of migraine: A kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway. *Cephalalgia.* 2011;31(31): 1343-58.
11. Shields KG, Storer RJ, Akerman S et al. Calcium channels modulate nociceptive transmission in the trigeminal nucleus of the cat. *Neurosci.* 2005;135:203-12.
12. Barrett CF, Cao Y, Tsien RW. Gating Deficiency in a Familial Hemiplegic Migraine Type 1 Mutant P/Q-type Calcium Channel. *J Biol Chem.* 2005;280(25):24064-71.
13. Akerman S, Williamson DJ, Goadsby L. Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. *Br J Pharmacol.* 2003;140:558-66.
14. Somjen GG. Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like Depolarization. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1066-85.
15. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA et al. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(5):358-64.
16. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2003;23: 820-4.
17. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group non inferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther.* 2009;31:542-59.
18. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007;27:814-23.
19. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: A Prospective "Real-World" Study. *Headache.* 2011;51:554-8.
20. Park SP, Kwon SH. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *J Clin Neurol* 2008;4:99-106
21. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. *Seizure.* 2008; 17:19-26.
22. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2003; 54:171-8.
23. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS et al. Effects of topiramate on cognitive function. *JNNP.* 2000;69:636-41.
24. Tatum IV WO, French JA, Faught E et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia.* 2001; 42(9):1134-40.
25. Coppola F, Rossi C, Mancini ML et al. Language Disturbances as a Side Effect of Prophylactic Treatment of Migraine. *Headache.* 2008;48:86-94.
26. Jokeit H, Victoria R. Cognitive Effects of Topiramate in Migraine Patients Aged 12-17 Years. *Ped Neurol* 2011; 44(5):396-7.
27. Martin R, Kuzniecky R, Ho S. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology.* 1999;52:321-7.
28. Meador KJ. Assessing cognitive effects of a new AED. *Epilepsia.* 1997;38(3):1-284.
29. Sommer BR, Mitchell EL, Woolie TE et al. Topiramate: Effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013; 6(4): 211-227.
30. Marino SE, Pakhomov SVS, Han S. The Effect of Topiramate Plasma Concentration on Linguistic Behavior, Verbal Recall and Working Memory. *Epilepsy Behav.* 2012 July;24(3)1-21.
31. Pandina GJ, Ness S, Polverejan E et al. Cognitive effects of topiramate in migraine patients aged 12 through 17 years. *Pediatr Neurol.* 2010;42:187-95.
32. Romigi A, Cervellino A, Marciani MG. Cognitive and psychiatric effects of topiramate monotherapy in migraine treatment: an open study. *Eur J Neurol.* 2008;5:190-5.
33. Keceli H, Atakay S. Effects of topiramate on neurophysiological and neuropsychological tests in migraine patients. *J Clin Neurosci.* 2009;16(12):1588-91.
34. Beltramini GC, Cendes F, Yasuda CL. The effects of antiepileptic drugs on cognitive functional magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2015; 5(2):238-46.
35. Smith ME, Gevins A, McEvoy LK et al. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia.* 2006;47:695-703.
36. Jung KY, Cho JW, Joo EY et al. Cognitive effects of topiramate revealed by standardised low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) of event-related potentials. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:1494-501.
37. De Ciantis A, Muti M, Piccolini C, Principi M et al. A functional MRI study of language disturbances in subjects with migraine headache during treatment with topiramate. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 1:S141-3.
38. Jansen JF, Aldenkamp AP, Marian Majoie HJ et al. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. *Epilepsy Behav.* 2006;9: 181-5.
39. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res.* 2013;105: 250-5.

40. Aldenkamp AP. Effects of Antiepileptic Drugs on Cognition. *Epilepsia*. 2001;42(suppl 1): 46-9.
41. Lee HW, Junga DK, Suha CK. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav*. 2006;8(4):736-41.
42. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ et al. Topiramate dose effects on cognition. *Neurology* 2011;76(11):131-7.
43. Kim SY, Lee HW, Jung DK, Suh CK, Park SP. Cognitive Effects of Low-dose Topiramate Compared with Oxcarbazepine in Epilepsy Patients. *J Clin Neurology* 2006;2(2):126-33.
44. Costa Neto JJS. Um continuum de crises entre cefaleia do tipo tensional e migrânea: elaboração de um escore diagnóstico baseado nas suas características clínicas. [Tese de doutorado] Recife (PE): Pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento da Universidade Federal de Pernambuco; 2011.

Correspondência

Karllus Andhre Leite de Mendonça Santos
karllusleite@yahoo.com.br

Recebido: 4 janeiro de 2015

Aceito: 8 fevereiro de 2015