

# IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS DA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM DOENTES EPILEPTICOS

## NUTRITIONAL IMPLICATIONS OF PHARMACOLOGIC THERAPY IN EPILEPTIC PATIENTS

A.R.  
ARTIGO DE REVISÃO

Cristiana Azevedo<sup>1</sup>; Fábio Cardoso<sup>2</sup>

### RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica cuja incidência se prevê que aumente nos próximos anos. Sendo esta uma patologia crónica, a maioria dos doentes epiléticos necessitará de tratamento farmacológico durante toda a vida.

As interações entre fármacos e nutrientes, muitas vezes menosprezadas por parte dos profissionais de saúde, podem ser várias e ter um importante impacto nos *outcomes* de saúde do doente. Este grupo de indivíduos, para além da maior propensão ao desenvolvimento de vários défices nutricionais, têm também um elevado risco cardiovascular e uma maior prevalência de fragilidade óssea comparativamente à população em geral, o que contribui para o aumento dos índices de morbidade e mortalidade associados a esta condição.

O estado nutricional é um fator que pode influenciar o decurso natural da doença, potenciando ou comprometendo, ainda mais, a qualidade de vida e o bem-estar do doente. Deste modo, é essencial reconhecer quais as implicações no estado nutricional que se sucedem à terapêutica farmacológica antiepiléptica, e que uma monitorização e avaliação regular, acompanhada de uma intervenção nutricional precoce deverão ser tidos em conta, por forma a prevenir e/ou a reverter as possíveis complicações emergentes. Neste sentido, com a presente revisão bibliográfica pretende-se indagar quais as principais consequências nutricionais advindas da utilização de fármacos antiepiléticos e quais as formas de mitigá-las.

### PALAVRAS-CHAVE

Epilepsia, Estado nutricional, Interação fármaco-nutriente, Nutrição, Terapia farmacológica antiepiléptica

### ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disease whose incidence is expected to increase in the coming years. Since it is a chronic condition, most epileptic patients will need pharmacological treatment throughout their lives.

The interactions between drugs and nutrients, often overlooked by health professionals, can be varied and have an important impact on the patient's health outcomes. This group of individuals, in addition to the greater propensity to develop several nutritional deficits, also have a high cardiovascular risk and a higher prevalence of bone fragility compared to the general population, which contributes to the increase in the morbidity and mortality rates associated with this condition.

Nutritional status is a factor that can influence the natural course of the disease, enhancing or compromising the patient's quality of life and well-being. Therefore, it is essential to recognize the implications for nutritional status that follow antiepileptic pharmacological therapy, and that regular monitoring and evaluation, accompanied by an early nutritional intervention, must be taken into account, in order to prevent and/or reverse possible emerging complications.

Thus, this bibliographic review intends to ask what are the main nutritional consequences arising from the use of antiepileptic drugs and how can we mitigate them.

### KEYWORDS

Epilepsy, Nutritional status, Drug-nutrient interaction, Nutrition, Antiepileptic pharmacological therapy

### INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crónica do foro neurológico, caracterizada por uma predisposição para o surgimento de crises epiléticas – descargas eletro-neuronais anormais desencadeadores de alterações involuntárias no movimento e/ou função corporal, estado de consciência e/ou comportamento – com consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais importantes (1). Esta doença afeta cerca de 50 milhões

de pessoas em todo o mundo (2), sendo que, a nível nacional, e de acordo com a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), estima-se que afete entre 4 a 7 indivíduos por cada mil habitantes, traduzindo-se numa prevalência de 40 a 70 mil casos (3). Ao longo dos próximos anos prevê-se um aumento nesta prevalência, acompanhando o aumento da esperança média de vida, com conseqüente crescimento na proporção de indivíduos que sobrevivem a doenças potencialmente

<sup>1</sup> Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa, Rua de Diogo Botelho, n.º 1327, 4169-005 Porto, Portugal

<sup>2</sup> Centro Hospitalar e Universitário de São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

\*Endereço para correspondência:

Cristiana Azevedo  
Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa, Rua de Diogo Botelho, n.º 1327, 4169-005 Porto, Portugal  
cristianaa.filipaa@hotmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 9 de fevereiro de 2021  
Aceite a 25 de maio de 2021

geradoras de epilepsia, nomeadamente o acidente vascular cerebral (AVC) (4), causa mais comum na génese da epilepsia em adultos (5). Atualmente, o tratamento da epilepsia baseia-se essencialmente no recurso a fármacos antiepilépticos (AED's), cujo propósito consiste no controlo e/ou diminuição da frequência das crises epiléticas, com uma crescente disponibilização de alternativas farmacológicas (6, 7). Contudo, para além dos benefícios terapêuticos, o uso destes fármacos está diversas vezes associado ao surgimento de efeitos colaterais indesejados (8). Sabe-se que 40-50% dos doentes apresentam efeitos adversos à terapêutica farmacológica, tais como alterações cognitivas e gastrointestinais, modificações do sono, ganho ou perda ponderal, distúrbios hidroeletrólíticos (p.ex.: hiponatremia), entre outros (9). De facto, as escolhas terapêuticas devem ser feitas tendo em conta cada indivíduo como um caso singular, ponderando-se não só a eficácia farmacológica, mas também os potenciais efeitos adversos do fármaco, nomeadamente aqueles relacionados com o estado nutricional (EN) (8). As alterações ao nível do EN podem ser uma consequência direta da terapia farmacológica na epilepsia, nomeadamente ao nível da alteração no metabolismo de determinados micronutrientes e/ou diminuição na absorção de vitaminas, mas também uma consequência indireta, através das alterações do paladar, ingestão alimentar, ganho ou perda de peso (10). Assim, conseqüentemente, poderão gerar-se défices de micronutrientes potenciando complicações graves, como por exemplo, osteopenia e/ou osteoporose na ocorrência de défice de vitamina D (11-14) ou anemia megalobástica no caso da deficiência de vitamina B12 e/ou vitamina B9 (14, 15). Bem como, agravar-se uma situação de obesidade e/ou até mesmo de desnutrição, no caso de um aumento ou diminuição do apetite e ingestão alimentar, respetivamente (16, 17). Enquanto que as informações sobre as interações entre fármacos são frequentemente reconhecidas pelos profissionais de saúde, informações acerca de interações fármaco-nutriente são muitas vezes esquecidas e raramente mencionadas, embora não sendo menos importantes (8, 18). Nesse sentido, a finalidade deste trabalho é rever e avaliar, com base na literatura científica mais recente existente, as implicações nutricionais inerentes ao uso de fármacos antiepilépticos em doentes com epilepsia, quais os mecanismos subjacentes, bem como as formas de mitigação das possíveis alterações nutricionais.

## METODOLOGIA

A presente pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE® e Scopus e no motor de busca Google Scholar, com a utilização dos seguintes termos: "*epilepsy*", "*antiepileptic pharmacological therapy*", "*nutritional status*", "*drug-nutrient interaction*", entre março e julho de 2020. Da secção inicial de 79 artigos, apenas 44 foram incluídos nesta revisão cujo título e/ou resumo abordassem questões relacionadas com o tema. Foram excluídos artigos publicados até ao ano de 2000.

## Implicações Nutricionais da Terapêutica Farmacológica Antiepiléptica

### Vitamina D

Os fármacos antiepilépticos normalmente são lipossolúveis, para que consigam atravessar a barreira hematoencefálica e exercer a sua ação no sistema nervoso central (SNC). Deste modo, para possibilitar a sua eliminação pelos rins, é necessária a sua conversão, a nível hepático, em metabolitos hidrossolúveis. O sistema hepático é composto por dois subsistemas: um constituído pelas enzimas do retículo endoplasmático (sistema microssomal, que integra o citocromo

P450) e outro no citoplasma e nos organelos celulares (sistema não microssomal). A maior parte dos fármacos são metabolizados pelo sistema microssomal hepático (CYP450). Com o intuito de facilitar a eliminação dos fármacos, alguns AED's apresentam indução metabólica do sistema CYP450 (7).

A vitamina D é extensamente metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 – CYP2R1 e CYP27B1. Os fármacos antiepilépticos indutores destas enzimas, como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, promovem a metabolização da vitamina D ativa (calcitriol) em metabolitos menos ativos, levando a uma diminuição dos níveis séricos de vitamina D (19). Sabe-se que a vitamina D é um constituinte essencial na saúde óssea (13) e, portanto, as alterações bioquímicas referidas anteriormente conduzem à remoção do cálcio a nível ósseo (12, 14, 20), resultando numa diminuição da densidade mineral óssea. Estima-se que 20% a 65% dos doentes epiléticos desenvolvem osteopenia e inclusive osteoporose, do mesmo modo que apresentam duas a seis vezes mais fraturas ósseas em comparação com a população em geral (11-14). Além do mais, a deficiência de vitamina D pode contribuir para o metabolismo anormal de glicose, níveis séricos de lípidos irregulares, como também para o desenvolvimento de distúrbios imunológicos (por exemplo, esclerose múltipla), doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, e eventualmente algumas neoplasias (especialmente no cólon) (20).

### Vitaminas do Complexo B

O uso prolongado de fármacos antiepilépticos também poderá diminuir as concentrações séricas das vitaminas do complexo B (14), nomeadamente a vitamina B<sub>1</sub> (21), B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> (22, 23), B<sub>7</sub> (21), B<sub>9</sub> (22-24) e B<sub>12</sub> (22-24).

O défice de folato está associado, essencialmente, à utilização de fenitoína e carbamazepina, que interferem na sua absorção (8, 22-24). Porém, o uso do valproato (8), o fenobarbital, a pirimidona e a lamotrigina (8) também foram associados à deficiência de ácido fólico (21). São vários os mecanismos propostos para explicar a deficiência de folato. Um deles é o facto de a terapêutica farmacológica, particularmente a fenitoína, inibir a folato-conjugase no intestino delgado (8). O folato encontra-se nos alimentos sob a forma de poliglutamatos, porém o nosso organismo apenas absorve na forma de monoglutamatos. Deste modo, é necessário haver hidrólise, mediada pela enzima folato-conjugase, dos poliglutamatos em monoglutamatos (14, 24). Os fármacos antiepilépticos ao interferirem com esta enzima, diminuem a absorção desta vitamina (8, 14, 24), potenciando o seu défice. Outra razão é o caso de a fenitoína (8, 15) e a carbamazepina induzirem o aumento da atividade do sistema microssomal hepático, promovendo uma aceleração do metabolismo do ácido fólico, e por conseguinte diminuição desta vitamina no organismo (24). Já o valproato, um inibidor enzimático, pode causar deficiência da vitamina B9 pela inibição da glutamato formil-transferase, enzima responsável pela formação do ácido fólico, metabolito ativo do ácido fólico (10, 14). De facto, o ácido fólico e a vitamina B12 são cofatores importantes da metionina sintetase, enzima interveniente na conversão de homocisteína em metionina pela via de remetilação (15, 23). Portanto, o défice de folato e/ou de cobalamina conduz a um aumento de homocisteína (14, 15, 24). A hiperhomocisteinemia, definida como concentração de homocisteína superior a 12 mmol/L, é significativamente maior nos doentes epiléticos que na população em geral, e tem sido reconhecida como um fator de risco para as doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, em doentes com epilepsia (15, 23). O baixo *status* de folato e o aumento de homocisteína, associados ao tratamento

com AED's, podem contribuir para alterações da função cognitiva e malformações fetais (15), particularmente defeitos do tubo neural (23). Ademais, consta-se que os baixos níveis séricos destas vitaminas podem originar anemia megaloblástica (14, 15). Para além da anemia e do aumento de homocisteína, doenças psiquiátricas (15), cancro (15), osteoporose (15), redução da síntese de mielina e de catecolamina, correlacionadas com défices cognitivos e malformações congénitas, estão igualmente implícitas (14). Outras vitaminas do complexo B, nomeadamente a vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub> (21), B<sub>2</sub> e a B<sub>7</sub> (21), têm igualmente os seus níveis séricos diminuídos devido ao tratamento farmacológico (14). A possível explicação para o sucedido é novamente atribuída à indução enzimática por parte destes fármacos. Em particular na vitamina B<sub>6</sub>, o seu défice pode também contribuir para o aumento dos níveis de homocisteína (22). Isto porque a homocisteína, resultante do metabolismo do aminoácido metionina, é metabolizada por duas vias metabólicas, uma delas a via transsulfuração, onde a homocisteína é convertida em cisteína pela cistationa β-sintetase, enzima que utiliza vitamina B<sub>6</sub> como cofator (23).

#### Alterações dos níveis séricos de zinco, cobre e selénio

Apesar dos estudos sobre o impacto da terapêutica farmacológica nas concentrações séricas de minerais ser escassa, e por vezes controversa, estes parecem também ser influenciados pela utilização crónica de AED's (14, 25, 26). Independentemente da oposição dos estudos, sugere-se que o metabolismo de zinco e cobre é alterado, induzindo deficiência e aumento (26, 27) dos seus níveis séricos, respetivamente (14, 28). A elevada concentração sérica de cobre foi principalmente associada à intensificação da síntese hepática de ceruloplasmina, proteína que contém mais de 95% do cobre sérico (25), com conseqüente aumento da sua absorção (14, 26, 28). A eventual explicação deve-se essencialmente ao papel indutor de determinados fármacos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina (25, 26)). O excesso de cobre é capaz de provocar múltiplos sintomas, incluindo: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, enxaqueca, icterícia, entre outros. Mais concretamente em crianças, esta abundância está relacionada com comportamentos hiperativos e distúrbios de aprendizagem (27). Doentes com epilepsia estão igualmente em risco de défice de selénio, que tal como o zinco, possui funções antioxidantes (14). Efetivamente, a fenitoína, a carbamazepina e o valproato produzem ROS que usam os recursos destes antioxidantes. A depleção de selénio pode induzir hepatotoxicidade, devido aos mecanismos contra as ROS não serem completamente eficientes, pelo facto de o efeito antioxidante do selénio estar deficitário (14).

#### Hiponatremia

A hiponatremia, definida como concentrações de sódio no sangue inferiores a 135 mmol/L, é bastante comum em doentes com epilepsia tratados com carbamazepina (29) e oxcarbazepina (30, 31). Estes fármacos potenciam a absorção de água a nível renal ao interagirem diretamente no complexo recetor vasopressina 2 – proteína G e aumentando a expressão de aquaporina 2 (30), o que leva à redução dos níveis de sódio no sangue. Na maioria dos casos, os doentes que desenvolvem hiponatremia são assintomáticos (30, 31) ou apresentarem sintomas inespecíficos (30). Contudo e apesar de serem ocasiões involuntárias, sintomas clinicamente relevantes podem estar presentes, nomeadamente náuseas, vômitos, aumento da frequência das crises, dores de cabeça, dificuldades respiratórias, entre outros (30, 31).

#### Perfil lipídico

São vários os marcadores serológicos relevantes para o risco cardiovascular (colesterol total, frações lipídicas aterogénicas e homocisteína) afetados pelos fármacos antiepiléticos, particularmente os indutores enzimáticos (32). Isso inclui a fenitoína (32, 33), a carbamazepina (32, 33) e o fenobarbital (33), embora o valproato, um não indutor do metabolismo hepático, pareça também apresentar algumas modificações no perfil lipídico (34-36). Dados epidemiológicos demonstram que os doentes epiléticos exibem taxas de mortalidade e morbidade vascular significativamente mais altas que a população em geral (32, 35), apresentando 1,5 a 2,5 vezes maior risco de letalidade por doenças cardiovasculares (34). O efeito dos fármacos anteriormente mencionados deve-se à indução das enzimas do citocromo P450, particularmente a enzima CYP51, envolvida na biossíntese de colesterol em humanos (33, 35). O colesterol é sintetizado a partir de acetil-CoA, que se converte em mevalonato e, conseqüentemente, em lanosterol. A enzima lanosterol 14α-desmetilase (CYP51) catalisa a conversão de lanosterol em intermediários de colesterol (34, 35). Deste modo, a indução desta enzima conduz ao aumento do nível sérico de colesterol total, como também ao aumento da fração LDL (34). Além do mais, a carbamazepina estimula a síntese hepática de colesterol e aumenta a formação e o tamanho dos ácidos biliares, que por sua vez promovem a absorção de colesterol a nível intestinal, propiciando a formação de micelas (33). Como se sabe, as concentrações séricas de lípidos podem ser influenciadas por vários fatores, nomeadamente estilos de vida (35), idade, género e Índice de Massa Corporal (34). Todavia, o tratamento farmacológico é um elemento que se deve ter em consideração, já que as alterações ao nível do perfil lipídico são um dos efeitos colaterais mais significativos nos doentes com epilepsia, pelo facto de se correlacionarem intimamente com o risco acentuado de doença cardiovascular.

#### Peso corporal

Consta-se frequentemente que mudanças de peso nos doentes epiléticos se relacionam com o tratamento farmacológico (37). Na sua generalidade, os fármacos antiepiléticos estão associados quer ao ganho quer à perda de peso, ainda que alguns não apresentem esse efeito (37, 38).

#### - Aumento de peso:

São vários os fármacos que se correlacionam com o aumento de peso nestes doentes, sendo os principais o valproato, a pregabalina (39), a gabapentina, carbamazepina e a vigabatrina (37, 38, 40). Os mecanismos patogénicos induzidos por este fármaco são possivelmente multifatoriais (41, 42). As hipóteses encontradas são várias e incluem: alterações no sistema hipotalâmico, hiperinsulinemia e resistência à insulina, elevados níveis de leptina e alterações no nível sérico de outras hormonas e neuropeptídeos (adiponectina, grelina, visfatina, galanina e o neuropeptídeo Y) (37, 38, 41, 42). O controlo da ingestão e do gasto energético é complexo e é regulado pelo SNC e periférico por vários neuropeptídeos e citocinas, que têm sua ação no hipotálamo (38, 41, 42). Preconiza-se, por exemplo, que o valproato estimule diretamente o hipotálamo, uma vez que é um agonista do neurotransmissor GABA, melhorando a sua transmissão dentro do eixo hipotalâmico, sucedendo-se um aumento de apetite. De facto, o aumento de peso pode representar um risco para a saúde do indivíduo, podendo ocasionar situações de sobrecarga ponderal com todos os riscos cardiometabólicos associados (16). Em específico nas mulheres, o ganho de peso associado ao valproato constitui um fator

**Tabela 1**

Interações fármaco-nutriente

FÁRMACOS	IMPLICAÇÕES	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K	DEFICIÊNCIA DE VITAMINAS DO COMPLEXO B	HIPONATREMIA	ALTERAÇÕES NO PERFIL LIPÍDICO	ALTERAÇÕES NO PESO CORPORAL
<i>Carbamazepina</i>		x	x	x	x	x	x ↑
<i>Felbamato</i>							x ↓
<i>Fenitoína</i>		x	x	x		x	
<i>Fenobarbital</i>		x	x	x		x	
<i>Gabepentina</i>							x ↑
<i>Lamotrigina</i>				x			
<i>Oxcarbazepina</i>			x		x		
<i>Pirimidona</i>				x			
<i>Pregabalina</i>							x ↑
<i>Topiramato</i>			x				x ↓
<i>Valproato</i>				x		x	x ↑
<i>Vigabatrina</i>							x ↑
<i>Zonisamida</i>							x ↓

↑ Aumento      ↓ Diminuição

de risco para o desenvolvimento da Síndrome do Ovário Poliquístico (SOPC), caracterizada por irregularidades na menstruação, excesso de androgénios, ovários poliquísticos, hiperinsulinemia e dislipidemia (16, 38).

**- Perda de Peso:**

A perda de peso e a anorexia estão entre os efeitos adversos mais comumente relatados em crianças e adultos jovens com epilepsia (43). Neste âmbito, os fármacos referenciados abrangem o topiramato, felbamato e zonisamida (16, 37, 38). Similarmente aos mecanismos de aumento de peso, as explicações para a perda de peso envolvem consequências metabólicas nos processos periféricos e/ou centrais que regulam a homeostase energética, alterações nas hormonas leptina, insulina, adiponectina e galanina (16, 38, 43) e modificações no metabolismo da glicose e lípidos (43). Embora a perda de peso seja desejável em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, esta pode ser problemática em indivíduos nutricionalmente vulneráveis, como é recorrente em doentes epiléticos (16, 43). Identicamente ao excesso de peso/obesidade, a redução de peso pode acarretar consequências negativas para a saúde como, por exemplo, comprometendo o crescimento e normal desenvolvimento em crianças e adolescentes (38). A Tabela 1 apresenta um resumo das implicações nutricionais dos vários fármacos antiepiléticos.

**ANÁLISE CRÍTICA**

Da revisão realizada, é possível concluir que existem diversas investigações acerca das eventuais consequências nutricionais advinentes do uso de antiepiléticos. Não obstante, os mecanismos inerentes às interações fármaco-nutriente são muitas vezes complexos e ainda incompreendidos. Uma monitorização e avaliação regular do EN com instituição de terapêutica nutricional precoce e ajustada é essencial para a prevenção e/ou correção de qualquer desequilíbrio nutricional que ocorra, tornando-se fundamental a atuação do Nutricionista inserido numa equipa de trabalho multidisciplinar. Saliencia-se que a promoção de uma alimentação equilibrada, variada e adequada a cada doente é indispensável, auxiliando no controlo das crises epiléticas, do peso corporal e do surgimento de comorbilidades (21). A prescrição de suplementos de micronutrientes específicos também deve ser um fator a considerar aquando da terapia nutricional, quer no desenvolvimento de estratégias preventivas, quer

de tratamento (21, 44). Para isso, além da monitorização terapêutica dos fármacos antiepiléticos, é imprescindível que os valores analíticos dos micronutrientes e frações lipídicas aqui mencionados sejam monitorizados com alguma regularidade.

**CONCLUSÕES**

Não obstante de ainda serem necessários ensaios clínicos mais minuciosos, de forma a conhecer em maior detalhe quais as interações fármaco-nutriente com verdadeiro significado clínico e quais os mecanismos exatos para tal ocorrência, cada vez mais se sabe que é importante ter em consideração que a terapêutica farmacológica pode ter impacto negativo no EN do doente epilético, e que uma avaliação nutricional deve fazer sempre parte da monitorização da terapia instituída. Assim sendo, o Nutricionista assume um papel preponderante na gestão da doença, tanto na avaliação nutricional como na prescrição de uma terapia nutricional personalizada. Vários estudos mostram um papel promissor da nutrição e alimentação na epilepsia, sendo esta um fator-chave para a melhoria na qualidade de vida e outcomes clínicos destes doentes.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. World Health Organization, 2020. Epilepsy. [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
3. Liga Contra a Epilepsia. Epilepsia e Generalidades [Available from: [http://static.lvengine.net/epilepsia/lmgsg/GENERALIDADES\(1\).pdf](http://static.lvengine.net/epilepsia/lmgsg/GENERALIDADES(1).pdf).
4. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020;395(10225):735-48.
6. Current Epilepsy Treatment and New Medications - On the Frontline of Epilepsy Treatment. WebMD, LLC [Available from: <https://www.webmd.com/epilepsy/frontline-epilepsy-treatment#1>.
7. Elza Márcia Targas Yacubian GC-C, Loreto Ríos-Pohl. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. *Internacional League Against Epilepsy (ILAE)2018*.
8. Boullata JI. Drug-Nutrition Interactions and the Brain: It's Not All in Your Head. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):92-8.
9. Welton JM, Walker C, Riney K, Ng A, Todd L, D'Souza WJ. Quality of life and its association with comorbidities and adverse events from antiepileptic medications: Online survey of patients with epilepsy in Australia. *Epilepsy Behav*. 2020;104(Pt A):106856.

10. Pineiro Corrales G, Vazquez Lopez C, Alvarez Payero M. [Effect of pharmacologic treatment of the nutritional status of neurologic patients]. *Nutr Hosp.* 2014;29 Suppl 2:47-56.
11. Fernandez H, Cooke M, Patel T. Epilepsy and lifestyle behaviors related to bone health. *Epilepsia.* 2019;60(11):2306-13.
12. Dussault PM, Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):395-401.
13. Menninga N, Koukounas Y, Margolis A, Breslow R, Gidal B. Effects of enzyme-inducing antiseizure medication on vitamin D dosing in adult veterans with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;161:106287.
14. Soltani D, Ghaffar Pour M, Tafakhori A, Sarraf P, Bitarafan S. Nutritional Aspects of Treatment in Epileptic Patients. *Iran J Child Neurol.* 2016;10(3):1-12.
15. Xu Y, Zhang N, Xu S, Xu H, Chen S, Xia Z. Effects of phenytoin on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folate in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14844.
16. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2003;17(11):781-91.
17. Shlobin NA, Sander JW. Drivers for the comorbidity of type 2 diabetes mellitus and epilepsy: A scoping review. *Epilepsy & Behavior.* 2020;106.
18. Ased S, Wells J, Morrow LE, Malesker MA. Clinically Significant Food-Drug Interactions. *Consult Pharm.* 2018;33(11):649-57.
19. Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia.* 2018;59(4):885-96.
20. Mizziak B, Chroscinska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(8):679-89.
21. Asif M. Role of various Vitamins in the patients with epilepsy. *IJPR.* 2013;3(1):1.
22. Mintzer S, Skidmore CT, Sperling MR. B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2012;24(3):341-4.
23. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure.* 2006;15(2):79-85.
24. Huang HL, Zhou H, Wang N, Yu CY. Effects of antiepileptic drugs on the serum folate and vitamin B12 in various epileptic patients. *Biomedical reports.* 2016;5(4):413-6.
25. El Aziz HFA, El Wahab MBA, Fawzi MM, Bastawy SA. Acute and Chronic Effects of Antiepileptic Carbamazepine on Some Trace Elements and Electrolytes—Human Study.
26. Sarangi SC, Tripathi M, Kakkar AK, Gupta YK. Effect of antiepileptic therapy on trace elements status in Indian population in a tertiary care hospital from northern India: a cross sectional study. *Epilepsy Res.* 2014;108(5):917-27.
27. Rahman H, Jahan I, Ahmed MR. The Effects of Antiepileptic Drugs (AED) on Serum Copper Level in Children with Epilepsy. *Journal of Pharmaceutical Research International.* 2019:1-7.
28. Talat MA, Ahmed A, Mohammed L. Serum levels of zinc and copper in epileptic children during long-term therapy with anticonvulsants. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(4):341-5.
29. Abd El Aziz HF, Abd El Wahab MB, Fawzi MM, Bastawy SA. Acute and Chronic Effects of Antiepileptic Carbamazepine on Some Trace Elements and Electrolytes—Human Study. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology.* Vol. VIII.
30. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):77-87.
31. Intravooth T, Staack AM, Juerges K, Stockinger J, Steinhoff BJ. Antiepileptic drugs-induced hyponatremia: Review and analysis of 560 hospitalized patients. *Epilepsy Res.* 2018;143:7-10.
32. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):164-9.
33. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):HC05-HC9.
34. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2016;127:101-6.
35. Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, Costella J, Saposnik G, Burneo JG. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: systematic review. *Epilepsy research.* 2015;113:44-67.
36. Vivanco-Hidalgo RM, Gomez A, Moreira A, Díez L, Elosua R, Roquer J. Prevalence of cardiovascular risk factors in people with epilepsy. *Brain Behav.* 2016;7(2):e00618-e.
37. Chukwu J, Delanty N, Webb D, Cavalleri GL. Weight change, genetics and antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(1):43-51.
38. Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(1):103-14.
39. Hoppe C, Rademacher M, Hoffmann JM, Schmidt D, Elger CE. Bodyweight gain under pregabalin therapy in epilepsy: mitigation by counseling patients? *Seizure.* 2008;17(4):327-32.
40. Sarangi SC, Tripathi M, Kakkar AK, Gupta YK. Comparison of body composition in persons with epilepsy on conventional & new antiepileptic drugs. *Indian J Med Res.* 2016;143(3):323-30.
41. Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. *Seizure - European Journal of Epilepsy.* 2017;48:15-21.
42. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011;12(5):e32-43.
43. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, Di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res.* 2011;95(3):189-99.
44. Asif M. Role of some nutritional complements and biological supplements in the management of epilepsy. *Current Science Perspectives.* 2015;1(1):1-.