

AS CRISES NEONATAIS PRODUZEM EFEITOS NEUROLÓGICOS DELETÉRIOS DE LONGO PRAZO: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

NEONATAL SEIZURES MAY HAVE A LONG-TERM DELETERIOUS NEUROLOGICAL EFFECTS: CLINICAL AND EXPERIMENTAL EVIDENCES

Barbara Liptac Fabbroni
Roberta Monterazzo Cysneiros

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Sobre os autores

Barbara Liptac Fabbroni
Graduanda em Psicologia,
Universidade Presbiteriana
Mackenzie

Roberta Monterazzo Cysneiros
Programa de Pós-Graduação em
Distúrbios do Desenvolvimento.
Laboratório de Neurobiologia.
Universidade Presbiteriana
Mackenzie
Email: rcysneiros@yahoo.com

RESUMO

As crises neonatais são as manifestações mais comuns de disfunção neurológica no recém-nascido. O prognóstico das crises convulsivas é muito variável, e em geral metade dos casos evolui de forma satisfatória e a outra metade tem um risco maior para subsequente deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia e morte. Por muitas décadas tem sido aceito que a etiologia das crises é o fator mais importante na predição do prognóstico do desenvolvimento neurológico, contudo ainda que persista a controvérsia se a crise neonatais *per se* ou se outros fatores associados contribuem para o prognóstico adverso, independentemente da etiologia. Este trabalho teve como objetivo investigar os fatores que contribuem para o prognóstico adverso das crises neonatais e se as crises neonatais produzem efeitos neurológicos deletérios de longo prazo. Os estudos clínicos apontam que embora a etiologia subjacente às crises neonatais esteja relacionada com a gravidade do prognóstico, outros fatores que incluiu a ultrasonografia craniana anormal, índice de resistência anormal da artéria cerebral anterior, eletroencefalograma anormal, doença cardíaca congênita e a semiologia das crises neonatais, aparecem também como preditores independentes para o prognóstico. Em modelos animais, as crises neonatais produzem prejuízos de longo prazo, tais como déficits na aprendizagem viso-espacial e na memória de longo e curto prazo, prejuízo na flexibilidade cognitiva, aumento do estado de ansiedade, prejuízo no comportamento social e aumento da vulnerabilidade para a epileptogênese. Estudos clínicos e experimentais mostram evidências que as crises neonatais *per se* produzem efeitos neurológicos deletérios de longo prazo.

Palavras-chave: crises neonatais, etiologia, modelo animal.

ABSTRACT

Neonatal seizures are the most common manifestation of neurological dysfunction in the neonate. The prognosis of neonatal seizures is very variable and in general, half of the cases exhibit minimum sequelae and the other half evolves into intellectual disability, cerebral palsy, epilepsy and death. For decades has been accepted that the seizures' etiology is the most important factor for predicting adverse neurodevelopmental outcome, but controversies still exist as to whether neonatal seizures can cause damage to the developing brain *per se*, or if the associated problems contribute to the adverse outcome. This paper aimed

investigate the factors that contribute to the adverse outcome of neonatal seizures and if the neonatal seizures produce long-term deleterious neurological effects. Clinical studies show that although the underlying etiology for neonatal seizures is related to the severity of the prognosis, other factors that included the semiology of neonatal seizures, abnormal cranial ultrasound, abnormal resistance index of the anterior cerebral artery, abnormal electroencephalogram and congenital heart disease also appear as independent predictors of prognosis. In animal models, the neonatal seizures produce long-term damage, such as deficits in visual-spatial learning and long and short term memory, impaired cognitive flexibility, increased anxiety-related behavior, impaired social behavior and increased vulnerability to epileptogenesis. Clinical and experimental evidences show that neonatal seizures *per se* produce long-term deleterious neurological effects.

Key words: neonatal seizures, etiologic considerations, animal model.

1 - INTRODUÇÃO

O cérebro em desenvolvimento é mais excitável que o cérebro maduro, o que o torna mais vulnerável às crises neonatais. Esta maior excitabilidade se deve a combinação de inúmeros fatores, tais como: o rápido crescimento e desenvolvimento que torna o cérebro imaturo mais vulnerável a insultos exógenos (MIZRAHI, 1999); neurotransmissores como o GABA e Glicina que enquanto exercem atividade inibitória no cérebro maduro, realizam atividade excitatória no imaturo (BEN-ARI, 2007; DENG *et al.*, 2007; PENZES, 2007; GALANOPOULOU, 2008) o predomínio de sistema de sinalização excitatório em relação ao inibitório facilitando a instalação e a propagação da atividade elétrica sincronizada (MOSHÉ, 1993; HOLMES, 1997) e a substância negra que no cérebro em desenvolvimento facilita a propagação da atividade epileptogênica (HOLMES, 1997).

A incidência real da crises neonatais ainda não foi estabelecida, embora estime-se que varie entre 1,1-8,6/1000 nascidos vivos (SALIBA, 1999; SHETH *et al.*, 1999; MOSLEY, 2010; CHAPMAN *et al.*, 2012; HERNAN *et al.*, 2012) variando de acordo com os fatores de risco presentes nos recém-nascidos, como prematuridade, baixo peso, condições médicas da

mãe, complicações obstétricas entre outros (THIBEAULT-EYBALIN *et al.*, 2009).

Etiologia

Várias condições perinatais podem desencadear as crises convulsivas: hipoventilação/apneia, trauma do nascimento, encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções intracranianas e intrauterinas, hemorragia intracraniana, alterações metabólicas transitórias (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipo ou hipernatremia), anormalidades do desenvolvimento do sistema nervoso, deficiência de piridoxina e erros inatos do metabolismo (BEN-ARI e HOLMES, 2006). Dentre os inúmeros fatores, a encefalopatia hipóxico isquêmica é responsável por 60% das convulsões em recém-nascidos. Essas crianças costumam apresentar comprometimento perinatal e mostrar os primeiros sinais de descompensação, como baixos índices de Apgar, depressão respiratória, acidose e encefalopatia (LAWRENCE e INDER, 2010). Em seguida, o acidente vascular venoso e arterial responde aproximadamente por 15% dos casos. Em terceiro lugar existem as hemorragias intracranianas que podem ocorrer por diversos fatores, como subdural e subaracnóide, que são comuns em recém-nascidos e não deixam consequências em longo prazo. Outras possíveis causas de convulsões são infecções do sistema nervoso central, distúrbios de desenvolvimento

do sistema nervoso central, distúrbios metabólicos e convulsões hereditárias (LAWRENCE *et al.*, 2010).

Classificação

As convulsões neonatais, como com qualquer outro tipo de crise, são eventos paroxísticos, repetitivos e estereotipados. Segundo Volpe (2008), as crises clínicas neonatais podem ser classificadas em: Sutis, Tônicas, Clônicas e Mioclônicas. As crises neonatais são clinicamente sutis, discretas e de difícil reconhecimento.

Prognóstico

Está amplamente estabelecido que crianças que sofreram crises durante o período neonatal têm um risco maior para subsequente deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia e morte (RONEN *et al.*, 2007, MIZRAHI e CLANCY, 2000). Em geral, metade dos casos apresenta sequelas mínimas e a outra metade evolui para óbito ou sequelas graves (COSTA *et al.*, 2001). Muito embora a taxa mortalidade dos RNs que sofreram de convulsões durante o período neonatal tenha diminuído ao longo dos anos, a prevalência das consequências em longo prazo tem-se mantido inalterada e pode até mesmo ter aumentado ao longo do tempo, considerando que os recém-nascidos criticamente doentes têm uma maior taxa de sobrevida (GARFINKLE e SHEVELL, 2011).

Por muitas décadas tem sido aceito que a etiologia das crises é o fator mais importante na predição do prognóstico do desenvolvimento neurológico (MIZRAHI e CLANCY, 2000). Neonatos com anormalidades metabólicas transitórias, isquemia focal e sem uma etiologia clara parecem evoluir de forma mais satisfatória, contrariamente àqueles com asfixia perinatal, infecções do sistema nervoso e disgenesia cerebral que geralmente têm um prognóstico menos satisfatório (UDANI, 2008). Contudo, ainda persiste a controvérsia se a semiologia das

crises ou outros fatores contribuem para o prognóstico adverso, independentemente da etiologia.

2 - OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo investigar os fatores que contribuem para o prognóstico adverso das crises neonatais e se as crises neonatais produzem efeitos neurológicos deletérios de longo prazo.

3 - MÉTODO

O presente trabalho é caracterizado como uma pesquisa bibliográfica. Os descritores utilizados foram: seizures, newborn, prognosis, epilepsy, behavior, animal models e os artigos foram selecionados na base dados PubMed (U.S. National Library of Medicine). Foram incluídos 44 artigos de revisão e trabalhos originais dos últimos 15 anos em humanos e em modelos animais.

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos clínicos

Como anteriormente mencionado, por décadas a etiologia das crises tem sido considerada como o fator que mais influencia no prognóstico adverso do desenvolvimento neurológico (MIZRAHI e CLANCY, 2000), sendo a asfixia perinatal a etiologia responsável por aproximadamente 50% dos casos (RONEN *et al.*, 2007). Contudo, estudos recentes têm demonstrado que outros fatores, incluindo a semiologia das crises neonatais podem comprometer o desenvolvimento neurológico independentemente da etiologia das crises. Por exemplo, Garfinkle e Shevell (2011) em estudo

prospectivo, investigaram indicadores prognósticos independentes em neonatos a termo que experimentaram crises neonatais clínicas. Das 120 crianças avaliadas, 53 (44,2%) tiveram desenvolvimento normal, 56 (46,7%) apresentaram um ou mais prejuízos do desenvolvimento neurológico (31% paralisia cerebral, 41% atraso no desenvolvimento global, e 29% epilepsia) e 11 (9,2%) morreram. Atraso no desenvolvimento global foi definido, de acordo com a Sociedade da Academia Americana de Neurologia Infantil, como um atraso significativo em dois ou mais marcos do desenvolvimento: função motora, fala e linguagem, cognição, pessoal-social e atividades da vida diária. Onze variáveis foram associadas com o prognóstico adverso, mas apenas algumas como crises nas primeiras 24 horas de vida, tipo de crise (clônicas, mioclônicas, sutis e tônicas), mas não a clônica focal, EEG anormal foram consideradas preditores independentes para o prognóstico adverso do desenvolvimento neurológico. Neste estudo, corroborando com a literatura, a asfixia perinatal (52%) foi a etiologia mais frequentemente envolvida com as crises neonatais porém, não foi associada com um prognóstico adverso na análise multivariada. Este resultado sugere que a semiologia das crises associadas com a asfixia perinatal, ao invés da própria patologia, pode representar um melhor preditor do desenvolvimento neurológico. Em estudo similar, Lai *et al.*, (2013) observaram que dos 232 indivíduos avaliados, pouco mais da metade (125, 53,8%) tiveram um desenvolvimento neurológico normal, 14 (6%) incapacidade funcional leve, 55 (23,7%) apresentaram um ou mais prejuízos do desenvolvimento neurológico (7 com paralisia cerebral e 48 com atraso do desenvolvimento global) e 38 (16%) morreram. Quarenta e sete (23%) dos 204 pacientes que sobreviveram após a primeira crise desenvolveram epilepsia. Dez fatores de risco foram associados com o prognóstico adverso, mas apenas quatro variáveis que incluiu ultrasonografia craniana anormal, índice de resistência anormal da artéria

cerebral anterior, EEG anormal e doença cardíaca congênita foram consideradas como preditores independentes para o prognóstico adverso do desenvolvimento neurológico.

Miller *et al.*, (2002), Glass *et al.*, (2009) e Garfinkle *et al.*, (2011) demonstraram que a gravidade das crises em recém-nascidos com asfixia perinatal está associada com o prognóstico adverso independentemente da gravidade da lesão hipóxico-isquêmica. MILLER *et al.*, (2002) estudaram uma coorte de 90 RNs a termo com asfixia cerebral perinatal para avaliar se as crises neonatais estavam independentemente associadas com o dano cerebral. Todos os RNs foram investigados por meio de ressonância magnética para se avaliar a gravidade da lesão cerebral. A gravidade das crises foi avaliada com base na frequência e duração, tipo, EEG, administração de anticonvulsivante e do metabolismo cerebral. Após controlar todas as variáveis utilizando a regressão multivariada, os autores observaram que a gravidade das crises neonatais em RNs com asfixia cerebral foi independentemente associada com lesão cerebral. Glass *et al.*, (2009), estudaram uma coorte de 77 recém-nascidos para avaliar se as convulsões neonatais em sujeitos com insulto hipóxico-isquêmico estavam associadas com os prejuízos do desenvolvimento neurológico independentemente da presença e gravidade da lesão cerebral observada na ressonância magnética. Após controlar a gravidade dos danos cerebrais por meio de regressão multivariada, os autores observaram que as crianças com crises neonatais tiveram um pior desempenho motor e cognitivo comparadas àquelas sem crises. A magnitude do efeito variou com a gravidade das crises; crianças com crises severas tiveram pior desempenho cognitivo e motor comparadas àquelas com crises leves ou moderadas. Garfinkle *et al.*, (2011) investigaram os possíveis fatores prognósticos clínicos em 62 crianças nascidas a termo com convulsões neonatais subsequentes a asfixia perinatal. Destas, 23 (37%) tiveram um desenvolvimento

normal, 34 (55%) sobreviveram com um ou mais prejuízos do desenvolvimento neurológico (23% a paralisia cerebral, 28% atraso no desenvolvimento global, 15% da epilepsia) e 5 (8%) morreram. Seis variáveis foram associadas com um prognóstico adverso, contudo a presença de aspiração do mecônio, escore do Apgar de 1 minuto (< 3), gravidade das crises, e EEG moderadamente ou severamente anormal foram independentemente associados com um prognóstico adverso.

Com base nestes estudos é possível inferir que embora a etiologia subjacentes as crises neonatais esteja relacionada com a gravidade do prognóstico, outros fatores que inclui a semiologia das crises neonatais aparecem também como preditores importantes para o prognóstico.

Estudos experimentais

Os estudos experimentais, à semelhança das evidências clínicas, demonstram que as convulsões neonatais estão associadas com uma elevada probabilidade de efeitos adversos neurológicos de longo prazo, incluindo déficit de aprendizagem e memória, alterações comportamentais e epilepsia, que são dependentes do estágio de desenvolvimento no momento do insulto, da gravidade, duração e frequência das crises (HOLMES, 2004). Os mecanismos que levam a estas alterações ainda não são completamente compreendidos. Os déficits de aprendizagem e memória e a predisposição para a atividade epileptogênica são os mais investigados e os prováveis mecanismos incluem: brotamento das fibras musgosas na região CA3 e supragranular (HOLMES *et al.*, 1998; SOGAWA *et al.*, 2001), redução da sinalização inibitória da região CA1 da formação hipocampal (VILLENEUVE *et al.*, 2000), aumento da excitabilidade na região CA1 (SANTOS *et al.*, 2000; VILLENEUVE *et al.*, 2000), redução da potenciação a longo prazo (LTP) (LYNCH *et al.*, 2000; CORNEJO *et al.*,

2007), redução da arborização dendrítica basilar na formação hipocampal (NISHIMURA *et al.*, 2011), aumento na expressão dos receptores glutamatérgicos (GluR1 e NMDAR1) na formação hipocampal (SOGAWA *et al.*, 2001) e aumento persistente da excitabilidade do neocórtex (ISAEVA *et al.*, 2010). Curiosamente, as convulsões neonatais não produzem considerável perda celular, mas reorganização sináptica. Estudos sobre as alterações comportamentais, exceto sobre a aprendizagem e memória, são menos frequentes. Embora menos frequente, tem sido demonstrado que as crises neonatais produzem aumento da ansiedade (SAYIN *et al.*, 2004; SHI *et al.*, 2007; CASTELHANO *et al.*, 2013), um estudo demonstrou redução da flexibilidade cognitiva (KLEEN *et al.*, 2011), e prejuízo na interação social (CASTELHANO *et al.*, 2010, 2013 e 2014; LUGO *et al.*, 2014).

Holmes *et al.*, (1998) avaliaram as alterações morfológicas e sobre a aprendizagem e memória viso-espacial de ratos adultos submetidos a múltiplas convulsões neonatais induzidas pelo fluorotil. Os animais apresentaram prejuízo na aprendizagem e memória em tarefa viso-espacial, diminuição da atividade locomotora, redução do limiar para convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol e aumento das fibras musgosas na região CA3 e na região supragranular. No ano seguinte, o grupo liderado por Gregory L. Holmes (SCHMID *et al.*, 1999) estudou os efeitos das convulsões neonatais induzidas por fluorotil sobre as lesões cerebrais induzida pelo *status epilepticus* subsequente. As crises foram induzidas pela inalação do fluorotil durante os 5 primeiros dias de vida. Quando os animais alcançaram a adolescência ou início vida adulta, foram submetidos ao *status epilepticus* pela estimulação da via perforante ou ácido caínico. Os autores observaram que, embora as convulsões neonatais não tenham causado morte celular, os animais submetidos às convulsões neonatais tiveram mais lesão cerebral após SE induzido pelo ácido caínico ou pela estimulação

da via perforante, comparativamente àqueles sem histórico de convulsões neonatais.

Em 2000, Villeneuve e colaboradores estudaram os efeitos de múltiplas convulsões neonatais induzidas pelo fluorotil sobre as propriedades intrínsecas da membrana dos neurônios piramidais do hipocampo de ratos entre os dias 15 e 20 pós-natal (VILLENEUVE *et al.*, 2000). Os registros intracelulares das células piramidais na região CA1 e CA3 da formação hipocampal revelaram que o potencial de repouso, resistência elétrica e as características do potencial de ação não diferiram dos controles. Contudo, quando as células piramidais da região CA1, mas não da CA3, foram submetidas a um *trem de pulsos elétricos*, o potencial hiperpolarizante pós-descarga foi severamente reduzido. Os autores sugeriram que as alterações nas propriedades intrínsecas das células piramidais da região CA1 poderiam explicar os prejuízos na aprendizagem e memória, e na pré-disposição para a atividade epileptogênica. Corroborando com estes resultados, SOGAWA *et al.*, (2001), utilizando o mesmo paradigma, observaram que as crises neonatais foram positivamente correlacionadas com o brotamento das fibras musgosas na região CA3 e com o aumento na expressão dos receptores Glutamatérgicos (GluR1 e NMDAR1) na formação hipocampal. Lynch *et al.* (2000) demonstram que crises induzidas pelo ácido caínico entre P1 e 14 produziram prejuízos na aprendizagem espacial que foram correlacionadas com a redução da potenciação a longo prazo (LTP). SANTOS *et al.* (2000) relataram que uma série de três *status epilepticus* (SE) induzido pela pilocarpina entre PN7 e PN9, produziu déficit de aprendizagem e de memória espacial, hiperexcitabilidade persistente da região CA1 da formação hipocampal e aumento da apoptose no tálamo. Utilizando o mesmo paradigma, DA SILVA *et al.* (2005) relataram que o SE neonatal modificou a circuitária GABAérgica intracortical. Sayin *et al.* (2004) estudaram a conseqüências de longo prazo do SE induzido pelo ácido caínico em PN1, PN7, PN14

e PN24. Quando avaliados na idade adulta, todos os grupos apresentaram déficits de memória espacial de curto prazo e de longo prazo e aumento da ansiedade, sem alteração da atividade locomotora. Resultados similares foram observados por Shi *et al.* (2007), que estudaram os efeitos de múltiplos *status epilepticus* induzidos pela pilocarpina nos dias 2, 4 e 7 pós-natal sobre a cognição e a ansiedade. Os animais adultos apresentaram déficit de aprendizagem viso-espacial e comportamento tipo ansioso. Nishimura *et al.* (2011) relataram que camundongos adolescentes submetidos a múltiplas crises neonatais pelo fluorotil entre PN7 e PN11 apresentaram severo prejuízo na aprendizagem e memória em tarefa espacial, que foi relacionado com reduzida arborização dendrítica basilar na formação hipocampal. Recentemente, Isaeva *et al.* (2010), por meio de estudos eletrofisiológicos, demonstraram que as convulsões neonatais pelo fluorotil levam ao aumento da excitabilidade do neocórtex de ratos jovens e adultos. As convulsões neonatais resultaram na redução da amplitude e frequência das correntes pós-sinápticas espontâneas inibitórias e no aumento da amplitude e frequência das correntes pós-sinápticas espontâneas excitatórias. Kleen e colaboradores (2011) demonstraram que ratos expostos a múltiplas crises neonatais pelo fluorotil entre PN1 e PN10 apresentaram, quando adultos, redução da flexibilidade cognitiva que foi positivamente correlacionada com o aumento da espessura da lâmina 5 do córtex pré-frontal pré-límbico.

Os efeitos deletérios das convulsões neonatais são se limitam a múltiplos insultos. Convulsões únicas, breves ou prolongadas, no início do desenvolvimento, podem também produzir efeitos deletérios de longo prazo. Porém, tal qual sugerido para a condição humana, os efeitos adversos das crises neonatais em roedores são dependentes da gravidade, duração e da frequência das crises. Cornejo *et al.* (2007) demonstraram que uma única convulsão neonatal

em PN7 pelo flurotil resultou em prejuízo da memória dependente do hipocampo e reduziu o potencial de longo prazo (LTP), mas não se observou brotamento das fibras musgosas ou alteração na densidade dos espinhos dendríticos. As crises também promoveram uma alteração seletiva dos receptores glutamatérgicos do hipocampo, tais como, aumento dos receptores AMPA e redução da subunidade NR2A dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Recentemente, Castelhana *et al.*, (2010) observaram prejuízos no comportamento de brincar em filhotes machos submetidos a um único SE neonatal pela pilocarpina. Posteriormente, Castelhana *et al.*, (2013), utilizando o mesmo modelo de SE neonatal, relataram em ratos jovens machos, comportamento social anormal caracterizado por déficit na discriminação social que foi acompanhado por aumento do estado de ansiedade. Em ratos fêmeas jovens Castelhana *et al.*, (2014, *in press*) observaram prejuízo na interação social caracterizado por motivação reduzida para a novidade social e déficit na discriminação social bem como aumento da emocionalidade. LUGO *et al.*, (2014) relataram em camundongos da linhagem C57BL/6J adultos submetidos a três convulsões por dia durante cinco dias consecutivos com início no 7º dia pós-natal pela administração do flurotil, prejuízo da interação social e na aprendizagem e memória no labirinto aquático de Morris. Com base nos estudos experimentais é possível inferir que as crises neonatais produzem alterações morfológicas e comportamentais de longo prazo, corroborando com aquelas observadas na condição humana. As alterações comportamentais incluem déficit de aprendizagem e memória, prejuízo na flexibilidade cognitiva, aumento do estado de ansiedade e prejuízo na interação social.

CONCLUSÃO

Estudos clínicos apontam que embora a etiologia subjacente às crises neonatais esteja relacionada com a gravidade do prognóstico, outros fatores que incluem semiologia das crises neonatais, ultrasonografia craniana anormal, índice de resistência anormal da artéria cerebral anterior, eletroencefalograma anormal, doença cardíaca congênita aparecem também como preditores independentes para o prognóstico. Em modelos animais, as crises neonatais produzem prejuízos de longo prazo, tais como déficits na aprendizagem viso-espacial e na memória de curto e longo prazo, prejuízo na flexibilidade cognitiva, comportamento tipo-ansioso, prejuízo no comportamento social e aumento da vulnerabilidade para a epileptogênese. Estudos clínicos e experimentais mostram evidências que as crises neonatais *per se* produzem efeitos neurológicos deletérios de longo prazo.

REFERÊNCIAS

- BEN-ARI Y.; HOLMES, G.L. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. **Lancet Neurol.**, v. 5, n. 12, p. 1055 -1063, 2006.
- BEN-ARI, Y. GABA, a key transmitter for fetal brain maturation. **Medicine Sciences**, v. 23, n. 8-9, p. 751-755, Aug-Sep 2007.
- CASTELHANO, A.S.; SCORZA, F.A.; TEIXEIRA, M. C.; ARIDA, R. M.; CAVALHEIRO, E. A.; CYSNEIROS, R. M. Social play impairment following status epilepticus during early development. **J. Neural Transmiss.**, v. 117, n. 10, p. 1155 -1160, 2010.
- CASTELHANO, A.S.S.; CASSANE, G.S.T.; SCORZA, F.A.; CYSNEIROS, R.M. Altered anxiety-related and abnormal social behaviors in

rats exposed to early life seizures. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. v. 36, n. 7, 2013.

CASTELHANO, A.S.S.; RAMOS, F.O.; SCORZA, F.A. Early life seizures in female rats lead to anxiety-related behavior and abnormal social behavior characterized by reduced motivation to novelty and deficit in social discrimination. **J. Neural Transmiss**, 2014 (*in press*).

CHAPMAN, K.E.; RAOL, Y.H.; BROOKS-KAYAL, A. Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette. **Eur J Neurosci**. v. 35, n. 12, p. 1857-1865, 2012.

CORNEJO, B.J.; MESCHES, M.H.; COULTRAP, S.; BROWNING, M.D.; BENKE, T.A. A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. **Ann. Neurol**. v. 61, n. 5, p. 411- 426, 2007.

COSTA, J.C.; NUNES, M.L.; FIORI, R.M. Convulsões no período neonatal. **J. Pediatria**. v. 77, n. 1, p.115, 2001.

DA SILVA, V.A.; REGONDI, M.C.; CAVALHEIRO, E.A.; SPREAFICO, R. Disruption of cortical development as a consequence of repetitive pilocarpine-induced *Status epilepticus* in rats. **Epilepsia**, v. 46, n. 5, p. 22 - 30, 2005.

DENG, L. YAO, J.; FANG, C.; DONG, N.; LUSCHER, B.; CHEN, G. Sequential postsynaptic maturation governs the temporal order of GABAergic and glutamatergic synaptogenesis in rat embryonic cultures. **Journal of Neuroscience**, v. 27, p. 10860 - 10869, 2007.

GALANOPOULOU, A. S. Sexually dimorphic expression of KCC2 and GABA function. **Epilepsy Research**, v. 80, n. 2-3, p. 99 - 113, 2008.

GARFINKLE, J.; SHEVELL, M. Predictors of outcome in term infants with neonatal seizures subsequent to intrapartum asphyxia. **J. Child Neurol**. v. 26, n.4, p. 453 - 459, 2011.

GLASS, H.C.; GLIDDEN, D.; JEREMY, R.J.; BARKOVICH, A.J.; FERRIERO, D.M.; MILLER, S.P. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. **J. Pediatr.**, v. 155, n. 3, p. 318 - 323, 2009.

HERNAN, A.E.; HOLMES, G.L.; ISAEV, D.; SCOTT, R.C.; ISAEVA E. Altered short-term plasticity in the prefrontal cortex after early life seizures. **Neurobiol Dis**. v. 50, p. 120 - 126, 2012.

HOLMES, G. L. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. **Epilepsia**, v. 38, n. 1, p. 29 - 1997.

HOLMES, G.L. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v. 10, n. 2, p. 101-105, 2004.

HOLMES, G.L.; GAIRSA, J.L.; CHEVASSUS-AU-LOUIS, N.; BEN-ARI, Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. **Ann. Neurol.**, v. 44, p. 845 - 857, 1998.

ISAEVA, E.; ISAEV, D.; SAVRASOVA, A.; KHAZIPOV, R.; HOLMES, G.L. Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex. **Eur. J. Neurosci.**, v. 31, n. 8, p. 1446 - 1455, 2010.

KLEEN, J.K.; WU, E.X.; HOLMES, G.L.; SCOTT, R.C.; LENCK-SANTINI, P.P. Enhanced oscillatory activity in the hippocampal-prefrontal network is related to short-term memory function after early-life

- seizures. **J. Neurosci.**, v. 31, n. 43, p. 15397-15406, 2011.
- LAI, Y.H.; HO, C.S.; CHIU, N.C.; TSENG, C.F.; HUANG, Y.L. Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. **Pediatr Neonatol.**, v. 54, n. 3 p. 166 -172, 2013.
- LAWRENCE, R.; INDER, T. Neonatal Status Epilepticus. **Seminars in Pediatric Neurology**. v. 17, n. 3, p. 163 - 168, 2010.
- LUGO, J.N.; SWANN J.W.; ANDERSON, A.E. Early-life seizures result in deficits in social behavior and learning. **Exp Neurol**. v. 256, p. 74 - 80, 2014.
- LYNCH, M.; SAYIN, U.; GOLARAI, G.; SUTULA, T. Long-term consequences of early postnatal seizures on hippocampal learning and plasticity. **Euro. J. Neurosci.**, v. 12, n. 7, p. 2252 - 2264, 2000.
- MILLER, S.P.; WEISS, J.; BARNWELL, A.; FERRIERO, D.M.; LATAL-HAJNAL, B.; FERRER-ROGERS, A.; NEWTON, N.; PARTRIDGE, J.C.; GLIDDEN, D.V.; VIGNERON, D.B.; BARKOVICH, A.J. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. **Neurology**, v. 58, n. 4, p. 542 - 548, 2002.
- MIZRAHI, E.M. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons from clinical experience. **Epilepsia**, v. 40, s. 1, p. S42-S50, 1999.
- MIZRAHI, E. M.; CLANCY, R. R. Neonatal seizures: Early-onset seizure syndromes and their consequences for development. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 6, n. 4, p. 229-241, 2000.
- MOSHÉ, S.L. Seizures in the developing brain. **Neurology**, v. 43, n. 5, p. S3-S7, 1993.
- MOSLEY, M. Neonatal seizures. **Pediatr Rev**, v. 31, n. 3, p. 127 - 128, 2010.
- NISHIMURA, M.; GU, X.; SWANN, J.W. Seizures in early life suppresses hippocampal dendrite growth while impairing spatial learning. **Neurobiol. Dis.**, v. 44, n. 2, p. 205-214, 2011.
- PENZES, P. Pumping up the synapse. **Neuron**, v. 56, n. 6, p. 942 - 944, 2007.
- RONEN, G.M.; BUCKLEY, D.; PENNEY, S.; STREINER, D.L. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. **Neurology**, v. 69, n. 19, p. 1816 - 1822, 2007.
- SALIBA, R. M., ANNEGERS, J.F., WALLER, D.K., TYSON, J.E. MIZRAHI, E.M. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. **Am J Epidemiol**, v. 150, n. 1, p. 763-769, 1999.
- SANTOS, N. F. MARQUES, R.H.; CORREIA, L.; SINIGAGLIA-COIMBRA, R.; CALDERAZZO, L.; SANABRIA, E.R.; CAVALHEIRO, E.A. Multiple pilocarpine-induced status epilepticus in developing rats: A long-term behavioral and electrophysiological study. **Epilepsia**, v. 41, p. S57-S63, 2000.
- SAYIN, U.; SUTULA, T.P.; STAFSTROM, C.E. Seizures in the developing brain causes adverse long-term effects on spatial learning and anxiety. **Epilepsia**, v. 45, n. 12, p.1539-1548, 2004.
- SCHMID, R.; TANDON, P.; STAFSTROM, C.E.; HOLMES, G.L. Effects of neonatal seizures on subsequent seizure-induced brain injury. **Neurology**, v. 53, n. 8, p. 1754-1761, 1999.

SHETH, R.D.; HOBBS, G.R.; MULLETT, M. Neonatal seizures: incidence, onset, and etiology by gestational age. **Obs. J. Perinato.**, v. 19, p. 40-30, 1999.

by gestational age. **J Perinatol**, v. 19, n. 1, p. 40-3, Jan 1999.

SHI, X.Y.; WANG, J.W.; LEI, G.F.; SUN, R.P. Long-term effects of recurrent seizures on learning, behavior and anxiety: an experimental study in rats. **World J. Pediatr.**, v. 3, n. 1, p. 61-65, 2007.

SOGAWA, Y.; MONOKOSHI, M.; SILVEIRA, D.C.; CHA, B.H.; CILIO, M.R.; MCCABE, B.K.; LIU, X.; HU, Y.; HOLMES G.L. Timing of cognitive deficits following neonatal seizures: relationship to histological changes in the hippocampus. **Brain Res. Dev. Brain. Res.**, v. 131, n. 1-2, p. 73-83, 2001.

STAFSTROM, C.E. Neonatal seizures: is a novel, mechanism-based treatment finally on the horizon? **Epilepsy Curr.**, v. 6, n. 4, p. 130-132, 2006.

THIBEAULT-EYBALIN, M.P.; LORTIE, A.; CARMANT, L. Neonatal Seizures: do they damage the brain? **Pediatric Neurology**, v. 40, n. 3, p. 175-180, 2009.

UDANI, V. Long-term prognosis of neonatal seizures - where are we? **Indian Pediatr.**, v. 45, n. 9, p. 739-741, 2008.

VILLENEUVE, N.; BEN-ARI, Y.; HOLMES, G.L.; GAIARSA, J.L. Neonatal seizures induced persistent changes in intrinsic properties of CA1 rat hippocampal cells. **Ann. Neurol.**, v. 47, n. 6, p. 729-738, 2000.

VOLPE J.J. Neonatal seizures. In: VOLPE J.J., editor. **Neurology of the newborn**. ed. 5. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. p. 203-244.

SHETH, R. D.; HOBBS, G. R.; MULLETT, M. Neonatal seizures: incidence, onset, and etiology