

Efeitos da epilepsia e da desnutrição no sistema nervoso central em desenvolvimento: aspectos clínicos e evidências experimentais

Juliana Antola Porto*, Ana Gaudio de Oliveira**, Andréa Largura**, Tomás Schmitt Adam**, Magda Lahorgue Nunes***

Serviço de Neurologia do HSL-PUCRS e Laboratório de Neurociências do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS

RESUMO

Introdução: A desnutrição e epilepsia são problemas prevalentes em países em desenvolvimento, principalmente na faixa etária pediátrica. **Objetivos:** Tendo em vista o impacto que insultos como as crises convulsivas e a desnutrição geram no sistema nervoso central (SNC) de crianças, nosso estudo visa revisar a literatura atual sobre a relação entre desnutrição precoce e epilepsia em estudos clínicos e experimentais em ratos. **Metodologia:** Revisão de literatura em revistas indexadas no Medline, no período de janeiro de 2000 até dezembro de 2008. **Resultados:** Foram utilizados os unitermos *epilepsy* e *malnutrition* para a busca, sendo encontrados 1044 artigos, dos quais 56 foram selecionados para esta revisão. Procuramos resumir os principais achados referentes às alterações influenciadas pelas crises convulsivas e desnutrição no desenvolvimento do SNC. **Conclusões:** A análise desses artigos indicou que a desnutrição precoce acarreta déficit neuronal, com alterações cognitivas e modificações no desenvolvimento e crescimento em modelos experimentais, podendo haver maior suscetibilidade a crises convulsivas. Aparentemente, a desnutrição não é uma causa direta de epilepsia, mas pode diminuir o limiar para as crises epiléticas, havendo um efeito aditivo entre ambas.

Unitermos: Epilepsia, desnutrição, limiar para convulsões, cérebro em desenvolvimento.

ABSTRACT

Effects of epilepsy and malnutrition in the developing central nervous system: Clinical aspects and experimental evidences

Introduction: Malnutrition and epilepsy are main problems in developing countries, especially affecting children. **Purpose:** Considering the impact that insults like seizures and malnutrition have in the developing central nervous system (CNS), our study intends to review the current literature about the relation between epilepsy and early malnutrition in clinical and experimental studies in rats. **Methods:** Literature review in Medline, during the period of January of 2000 to December 2008. **Results:** Using the key words *epilepsy* and *malnutrition*, 1044 articles were found, from which we used 56 to this review. We intended to summarize the main findings that are referred to the alterations induced by seizures and malnutrition in the CNS development. **Conclusion:** The analysis of these articles indicated that early malnutrition lead to neuronal deficit, with cognitive alterations and growth and developmental disorders in experimental models, possibly causing more susceptibility to seizures. Apparently, malnutrition is not a direct cause of epilepsy, but it can decrease the threshold to seizures, suggesting an additive effect between these variables.

Keywords: Epilepsy, malnutrition, seizure threshold, developing brain.

* Médica neuropediatra. Mestranda do Programa de Neurociências, Clínica Médica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

** Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

*** Professora Adjunta de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Received Jan. 20, 2010; accepted Feb. 26, 2010.

INTRODUÇÃO

A epilepsia e a desnutrição são importantes problemas de saúde pública em diversos países em desenvolvimento com implicações econômicas, médicas e socioculturais. A desnutrição materno-infantil é uma das principais causas responsáveis pelo alto índice de mortalidade infantil ainda registrado nos países em desenvolvimento. As crianças desnutridas apresentam deficiências no seu sistema imunológico e maior risco de infecções, além de maior predisposição ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor^{28,53}.

A desnutrição é um problema mundial que afeta recém-nascidos e crianças durante os estágios mais vulneráveis do desenvolvimento cerebral, alterando eventos de maturação cerebral e conduzindo a alterações comportamentais, alterações nas funções cognitivas e distúrbios no aprendizado e na memória³⁶.

Uma das mais prevalentes desordens cerebrais em países subdesenvolvidos é a epilepsia. Estima-se que 80% da população que sofre de epilepsia no mundo residam em países em desenvolvimento²⁰. Essa estimativa é de suma importância, visto que as comorbidades psiquiátricas e comportamentais afetam aproximadamente 40 a 50% das crianças e adolescentes com epilepsia⁴⁷. Algumas comorbidades são compartilhadas por adultos e crianças, como depressão e ansiedade. Outras, entretanto, aparecem especificamente na infância, como autismo, transtornos de aprendizagem e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade⁷⁶.

Existem evidências de que crianças nascidas em países em desenvolvimento são expostas a uma maior taxa de eventos que podem causar epilepsia, como infecção do SNC, e a um maior número de complicações pré-natais e perinatais^{9,25}. Entre as neuroinfecções a cisticercose é a parasitose cerebral mais freqüente, sendo bastante prevalente em países pobres onde as condições sanitárias são precárias^{8,37}. A convulsão febril também é outra condição prevalente na infância^{5,30}. Tais exemplos suportam a idéia de que inúmeras patologias que levam a epilepsia são freqüentemente preveníveis.

Desnutrição e epilepsia são, portanto, problemas prevalentes em países em desenvolvimento, sendo uma relação causa-efeito sugerida em estudos em modelo animal^{12,13,27,41,51}. Até o presente momento nenhum estudo clínico demonstrou que a desnutrição aumente o risco de epilepsia, entretanto, em alguns estudos, observou-se uma tendência a maior incidência de epilepsia em crianças desnutridas⁴⁰. Além disso, é conhecido que a desnutrição diminui o limiar de indução das crises convulsivas^{12,13,27,41,51}.

A desnutrição durante o desenvolvimento cerebral pode resultar em vários distúrbios anatômicos e bioquímicos.

A desnutrição *per se* aumenta a neurogênese hipocampal⁴⁴. A associação da desnutrição com as crises convulsivas pode aumentar os efeitos deletérios das crises no cérebro em desenvolvimento³⁹.

Considerando a importância epidemiológica da desnutrição e da epilepsia nos aspectos cognitivos e maturacionais do SNC, esse trabalho proporciona uma revisão sobre a interação desses dois fatores.

EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NO SNC EM DESENVOLVIMENTO

A desnutrição protéica pré-natal não necessariamente resulta em anormalidades anatômicas cerebrais, como alterações patológicas focais ou lesões a nível celular. Sabe-se, ademais, que isoladamente a desnutrição não causa patologias graves como retardo mental. Viu-se, outrossim, a ocorrência de alterações no desenvolvimento comportamental e intelectual em níveis inferiores aos esperados para a idade em indivíduos subnutridos⁵⁰. Os efeitos do insulto decorrente do déficit nutricional são duradouros e levam a déficits permanentes no aprendizado e na memória^{26,50,54}.

Diversos distúrbios eletrolíticos foram identificados em crianças que apresentam desnutrição protéica. Além da deficiência dietética, infecções, principalmente diarreia e parasitoses, comprometem a nutrição induzindo má absorção e aumento da demanda metabólica para formar uma resposta imune apropriada. Estudos também identificaram concentrações reduzidas de albumina e de proteínas plasmáticas, hipocalcemia, hiponatremia²³, hipomagnesemia^{3,16} e hipocalcemia⁴. Muitos dos distúrbios eletrolíticos característicos da desnutrição severa podem diminuir o limiar das crises, por exemplo, a hiponatremia³³ e a hipocalcemia¹⁵. Crises epiléticas também foram observadas em crianças desnutridas com hipomagnesemia¹⁶, que rapidamente responderam à administração de magnésio. Uma maior incidência de crises também foi observada em crianças desnutridas hipoglicêmicas¹¹.

Foram identificadas alterações nos níveis de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e inibitórios (GABA) em crianças desnutridas. Níveis reduzidos de GABA foram encontrados no líquido e no córtex cerebral de pacientes com epilepsia⁵⁵. Os níveis desses neurotransmissores podem ser afetados pela ingestão diminuída de aminoácidos e de seus precursores ou pela depleção de neurônios gabaérgicos no hipocampo e giro denteado, induzida pela desnutrição².

Estudos recentes indicam que diversos insultos, incluindo a desnutrição, interrompem a normalidade do desenvolvimento e da função hipocampal, através aumento da inibição, resultando em limitações da plasticidade do hipocampo. Isso ocorre tanto pelas ações diretas na

formação do hipocampo (principalmente nos interneurônios gabaérgicos) ou indiretamente, afetando os receptores de entrada subcortical para a formação do hipocampo^{6,7,35,52}. Uma propriedade especialmente importante do circuito hipocampal é que a eficácia e a força sináptica podem ser aumentadas ou diminuídas através da ativação repetida de entradas aferentes. A normalidade da formação do hipocampo pode ser verificada em estudos de plasticidade sináptica e da formação de processos de memória. Acredita-se que esses dois fenômenos são alterados por insultos pré-natais como a desnutrição³⁶. A desnutrição diminui a plasticidade neurofisiológica, o que pode ser um mecanismo crítico na maturação cerebral levando a futuros déficits de aprendizado.

Verificou-se, ademais, que a alteração da imunidade causada pela desnutrição e a conseqüente diminuição da resistência a infecções, poderia tornar estas crianças mais vulneráveis a infecções por vírus neurotrópicos, potencialmente causadores de epilepsia¹⁷.

Estudos experimentais evidenciam que a desnutrição perinatal causa alterações permanentes, fisiológicas e morfológicas no SNC em desenvolvimento, além de diminuir o limiar para crises convulsivas^{12,13,27,41,51}. Os efeitos da desnutrição neonatal são particularmente graves no período de proliferação e crescimento neuronal, sendo enfatizada a susceptibilidade de determinadas estruturas do SNC, como córtex, hipocampo e cerebelo^{21,22}.

EFEITOS DAS CRISES CONVULSIVAS E DA EPILEPSIA SOBRE O SNC EM DESENVOLVIMENTO

As crianças são mais suscetíveis a crises epiléticas durante os primeiros meses de vida^{10,25}, primeiro pelas possíveis intercorrências da gestação e do período neonatal (i.e. asfixia perinatal, infecções perinatais, distúrbios metabólicos, hemorragia intracraniana) e também pelo fato do cérebro imaturo ser mais suscetível às crises que o cérebro maduro. As crises convulsivas febris são um importante exemplo da maior suscetibilidade às crises do cérebro imaturo. A febre, que em adultos raramente resulta em crises epiléticas, acarreta crises em 1 a 14% das crianças, constituindo o tipo mais comum de crise convulsiva na infância^{10,29}.

A propensão a crises convulsivas no sistema nervoso central em desenvolvimento tem sido evidenciada em diversos modelos experimentais. As bases dos mecanismos responsáveis por aumentar a excitabilidade não são completamente conhecidas, mas são idade-dependentes. Neurônios e redes imaturas tendem a gerar descargas periódicas, o que facilita a criação de oscilações patológicas e potencialmente patogênicas. Essa tendência dos neurônios imaturos à oscilação é devido à sua alta resistência, que

auxilia na geração de potenciais de ação e aumenta a excitabilidade^{31,32}.

Um estudo que fez a aplicação do paradigma da desnutrição (limitação da lactação através da separação da fêmea nutriz de parte da ninhada por períodos crescentes de tempo de até o décimo quinto dia de vida) evidenciou a partir do quinto dia uma diferença estatisticamente significativa entre o peso corporal dos desnutridos em comparação com os nutridos. O processo de reabilitação nutricional iniciado no 16º dia foi associado a uma curva ascendente de ganho de peso, mas a diferença estatisticamente significativa entre os grupos permaneceu até o trigésimo dia. Nessa mesma pesquisa, os animais foram submetidos a crises convulsivas induzidas por flurothyl. O limiar para o início da primeira crise foi avaliado no 15º e 30º dia. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos, entretanto foi observado que os animais nutridos no 15º dia apresentavam um limiar maior para o desenvolvimento das crises convulsivas clônicas e tônico-clônicas em comparação aos desnutridos. Tendência inversa foi observada no 30º dia, quando os animais desnutridos apresentaram um limiar maior para ambos os tipos de crises convulsivas³⁸.

Outro estudo experimental que induziu crises epiléticas em ratos nutridos e desnutridos evidenciou que a suscetibilidade às crises dos desnutridos não foi afetada em comparação aos nutridos. O estado epilético induzido por flurothyl nos ratos estimulou, no entanto, o surgimento de novas células no giro denteado anterior³⁹. O significado do aparecimento dessas células após as crises não é claro. Foi sugerido que a plasticidade da rede hipocampal associado à epileptogênese pode surgir de conexões aberrantes formadas pelas células recém-nascidas^{43,44}. Este estudo observou que apesar da desnutrição aumentar a expressão dessas células, isso não alterou a suscetibilidade às crises³⁹. Os dados deste estudo sugerem, dessa forma, que a desnutrição induz neurogênese hipocampal. Além disso, o estado de mal convulsivo também aumenta a taxa de surgimento de novas células nessa área, ou seja, aparentemente desnutrição e status epilético têm efeitos aditivos³⁹.

ESTUDOS QUE AVALIAM O EFEITO DA DESNUTRIÇÃO E DA EPILEPSIA NO CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO

O efeito da desnutrição no limiar para crises convulsivas parece ser uma questão idade e modelo dependente. Animais que sofreram desnutrição intrauterina ou na fase de lactação submetida a crises na idade adulta apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de convulsões³⁸. A revisão de diversos estudos evidenciou alterações cognitivas, comportamentais e no desenvolvimento de ratos, em estudos experimentais, baseados no método da desnutrição e indução de crises convulsivas (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos de efeitos da desnutrição e epilepsia no SNC.

Estudo	Paradigma desnutrição	Modelo de crises	Idade animal	Resultados
Nunes et al. ³⁹	Privação da alimentação por afastamento do rato da fêmea nutriz por períodos crescentes de 2h (iniciando em P2) até 12h. A privação permanecia até P17	Crises induzidas por inalação de flurothyl	Desnutrição p2 a p17 Crises em p15 Histologia em p18	Diferença significativa no peso cerebral e corporal Tendência a menor limiar para crises nos desnutridos Neurogênese no giro dentado anterior
Bronzino et al. ¹³	Desnutrição pré-natal onde as fêmeas recebiam uma dieta pobre em proteína	Crises induzidas através de diversos impulsos elétricos subconvulsivos	Testados em P90 (adultos)	Má nutrição das fêmeas levou a um menor limiar excitatório necessário para o desenvolvimento de crises
Andrade et al. ²	1/3 dos animais submetidos à dieta hipoprotéica por 12 meses, 1/3 com dieta hipoprotéica por 6 meses e 6 meses com dieta normal, 1/3 grupo controle	Não foram utilizados protocolos para indução de crises convulsivas neste estudo	P60	Má nutrição leva a redução reversível da inervação colinérgica na formação hipocampal e a diminuição irreversível no número de neurônios colinérgicos e gabaérgicos
Palencia et al. ⁴¹	Uso de dieta hipoprotéica	Crises induzidas através da administração de pentylenetetrazol	P60	Redução do limiar para crises e atrofia neuronal principalmente no hipocampo e córtex cerebral
Morgane et al. ³⁶	Desnutrição pré-natal com dieta pobre em caseína	Não foi realizada indução de crises convulsivas		Déficit no número de células neuronais

A desnutrição crônica tem efeitos deletérios no sistema nervoso central. O dano cerebral induzido pela desnutrição em experimentos é relacionado à duração da desnutrição, às características dietéticas e ao estágio do desenvolvimento cerebral em que a desnutrição ocorre. Apesar disso, pesquisadores concordam que as alterações cerebrais induzidas pela maioria das formas de desnutrição são geralmente permanentes ou há muita dificuldade para reverter os danos completamente^{1,18,19,42}.

A desnutrição diminui a plasticidade cerebral, podendo ser um dos mecanismos que leva a déficits de aprendizado e prejuízo cognitivo, como consequência de um insulto ao cérebro em desenvolvimento. A plasticidade contribui para o impacto dos desequilíbrios nutricionais no desenvolvimento cerebral, principalmente a plasticidade restaurada que ocorre como resultado da reabilitação nutricional⁴⁵. Consideráveis evidências indicam que sinapses nos cérebros desnutridos são menos capazes de *organizar* a plasticidade. A diminuição da plasticidade é um dos resultados do aumento da inibição, considerado o mecanismo fisiopatológico primário na formação do hipocampo associado à desnutrição^{14,34,35}.

É importante o fato de que uma falha no desenvolvimento devido a um insulto nutricional não necessariamente conduz a uma disfunção cerebral imediata. As consequências de uma limitação nutricional durante um estágio do desenvolvimento cerebral podem permanecer latentes, sendo apenas fatores de predisposição até o

momento em que o indivíduo é submetido a circunstâncias ambientais estressoras³⁶.

Diversos estudos sugerem que deficiências dietéticas, comuns em humanos sujeitos à desnutrição crônica, exercem um dano no cérebro que o deixa mais vulnerável às crises epiléticas⁴¹. Assim, a desnutrição não é uma causa direta de epilepsia, mas possui papel importante por diminuir o limiar para as crises epiléticas^{24,49}.

Experimentalmente, a reabilitação nutricional iniciada precocemente parece gerar um efeito protetor à susceptibilidade dos animais a crises convulsivas.

As alterações encontradas nos níveis de neurotransmissores inibitórios nos levam a crer que o GABA tenha um papel na prevenção da distribuição da crise e não na origem da crise^{48,55,56}. Logo, a deficiência de nutrientes, como a de aminoácidos indispensáveis, ativa o córtex piriforme anterior, uma estrutura límbica bastante suscetível a crises em ratos, diminuindo o limiar convulsivo e aumentando a severidade das crises.

Algumas descobertas sugerem que a desnutrição precoce altera a plasticidade, mas não a susceptibilidade às crises induzidas por flurothyl. Embora o estado de mal convulsivo possa aumentar a expressão de novas células no giro dentado nos ratos imaturos, a desnutrição seguida do estado epilético aumenta a proliferação celular do giro dentado. Parece que a desnutrição e o estado epilético têm efeitos aditivos. O significado desses achados ainda não é claro, mas supõe-se que as mudanças plásticas associadas a neurogênese possam causar um aumento da epileptogênese.

CONCLUSÕES

Separadamente, vemos inúmeras alterações causadas pela epilepsia e pela desnutrição no SNC. Existem poucos estudos, entretanto, que tentam elucidar os efeitos da possível interação entre desnutrição e epilepsia. Sendo estas condições prevalentes em nosso meio, faz-se necessário uma maior exploração dessas patologias e suas consequências, tanto a nível bioquímico e celular, quanto a potenciais alterações cognitivas posteriores.

Ademais, é também necessário que se busquem formas de intervir na tentativa de minimizar ou anular os efeitos gerados pela desnutrição e pela epilepsia no cérebro em desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Ana Gaudio de Oliveira foi bolsista de iniciação científica da FAPERGS. Andréa Largura e Tomás Schmitt Adam foram bolsistas de iniciação científica do CNPq. Juliana Antola Porto é bolsista de pós-graduação pela CAPES. Magda Lahorgue Nunes é bolsista de Produtividade Científica pelo CNPq.

REFERÊNCIAS

- Ahmed MGE, Bedi KS, Warren MA, Kame1 MM. Effects of a lengthy period of undernutrition from birth and subsequent nutritional rehabilitation on the synapse: granule cell neuron ratio in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1987 Sept 1;263(1):146-58.
- Andrade JP, Paula-Barbosa MM. Protein malnutrition alters the cholinergic and GABAergic systems of the hippocampal formation of the adult rat: immunocytochemical study. *Neuroscience Letters* 1996; 211: 211-215.
- Anonymous, Magnesium and Malnutrition. *Lancet* 1967;1:712-3.
- Antener I, Verwilghen AM, Van Geert C et al. Study of malnutrition III. Biochemical assessment of the dietary treatment and evolution of the illness. *Helvetica Paediatrica Acta* 1978;33:543-62.
- Asindi AA, Antia-Obong OE, Ibia EO, Udo JJ. Neonatal seizures in Nigerian infants. *Far J Med Sci* 1995;24:243-8.
- Austin KB, Beiswanger C, Bronzino JD, Austin-LaFrance RJ, Galler JR, Morgane PJ. Prenatal protein malnutrition alters behavioral state modulation of inhibition and facilitation in the dentate gyrus. *Brain Res Bull* 1992;28:245-55.
- Austin KB, Bronzino JD, Morgane PJ. Paired-pulse facilitation and inhibition in the dentate gyrus is dependent on behavioral state. *Exp Brain Res* 1989;77:594-604.
- Avode DG, Bouteille B, Hougbe F, Adjien C, Adjide C, Houinato D, Hountondji A, Dumas M. Epilepsy, cysticercosis and neurocysticercosis in Benin. *Eur Neurol* 1998;39:60-1.
- Bale JF. Viral encephalitis. *Medical Clinics of North America* 1993;77:25-42.
- Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-63.
- Bennish ML, Azad AK, Rahman O et al. Hypoglycemia during diarrhoea in childhood. *New England Journal of Medicine* 1990;322:1357-63.
- Bronzino JD, Austin-La France RJ, Chester JS, Morgane PJ. Effect of protein malnutrition on hippocampal kindling: electrographic and behavioral measures. *Brain Research* 1986;384:348-54.
- Bronzino JD, Austin-La France JR, Morgane PJ. Effects of prenatal protein malnutrition on perforant path kindling in the rat. *Brain Research* 1990;515:45-50.
- Bronzino JD, Austin La France RJ, Morgane PJ, Galler JR. Diet-induced alterations in the ontogeny of long-term potentiation. *Hippocampus* 1996;6:109-17.
- Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet, calcium. *Lancet* 1998;352:306-11.
- Caddell JL. Magnesium in protein-calorie malnutrition. *Journal of Pediatrics* 1965;66:392-411.
- Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997;66:460S-3S
- Crespo D, Stanfield BB, Cowan WM. Evidence that late-generated granule cells do not simply replace earlier formed neurons in the rat dentate gyrus. *Exp Brain Res* 1986;62:541-8.
- Debassio WA, Kemper TL. The effects of protein deprivation on neuronal migration in rats. *Dev Brain Res* 1985;20:191-6.
- Diop AG, de Boer HM, Mandlhate C, Prilipko L, Meinardi H. The global campaign against epilepsy in Africa. *Acta Trop* 2003 Jun;87(1):149-59.
- Dobbing J. Malnutrition et développement du cerveau. *La Recherche* 1976;7:139-46.
- Dobbing J, Hopewell JW, Lynch A. Vulnerability of developing brain. *Exp Neurol* 1971;32:439-47.
- Erinoso HO, Akinbami FO, Akinyinka OO. Prognostic factors in severely malnourished hospitalized Nigerian children. *Tropical and Geographical Medicine* 1993;45:290-3.
- Forbes WB, Stern WC, Tracy CA, Resnick O, Morgane PJ. Effect of chronic protein malnutrition on experimentally induced seizures in the rat. *Exp Neurol* 1978;62:475-81.
- Gajana A, Thenmozhi V, Samuel PP et al. A community based study of subclinical flavivirus infections in children in an area of Tamil Nadu, India, where Japanese encephalitis is endemic. *Bulletin of the World Health Organisation* 1995;73:237-44.
- Galler JR. Children and famine: long term effects on behavioral development. *Ambulatory Child Health* 2001;7:85-95.
- Gietzen DW, Dixon KD, Truong BG, Jones AC, Barret JA, Washburn DS. Indispensable amino acid deficiency and increased seizure susceptibility in rats. *AM J Physiol* 1996;271:R1-R7.
- Grantham-Mc Gregor SM, Powell C, Stewart M, Schofield WN. Longitudinal study of growth and development of young Jamaica children recovering from severe protein-energy malnutrition. *Develop Med Child Neurol* 1982;24:321-31.
- Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35(S2):S1-6.
- Iloje SO. Febrile. Convulsions in a rural and an urban population. *East Afr Med J* 1991;68:43-51.
- Jensen FE, Baram TZ. Developmental seizures induced by common early-life insults: short and long-term effects on seizure susceptibility. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:253-57.
- Khazipov R, Khalilov I, Tyzio R, Morozova E, Ben-Ari Y, Holmes GL. Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001;21:9770-81.
- Kumar S, Berl T. Electrolyte quintet, Sodium. *Lancet* 1998;352:220-8.
- Morgane PJ, Austin La-France RJ, Bronzino J, Tonkiss J, Diaz-Cintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17:91-128.
- Morgane PJ, Austin-LaFrance RJ, Bronzino JD, Tonkiss J, Galler JR. Malnutrition and the developing central nervous system. In: Isaacson RL, Jensen KF, editors. *The vulnerable brain: nutrition and toxins*. New York: Plenum Publishing Corporation; 1992. p. 3-44.
- Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:471-83.
- Newell E, Vyungimana F, Geerts S, Van Kerckhoven I, Tsang VC, Engels D. Transversal prevalence of cysticercosis in epileptics and members of their families in Burundi. *Soc Trop Med Hyg* 1997;91:389-1.
- Nunes ML, Batista BB, Micheli F, Batistella V. Efeitos da desnutrição precoce e reabilitação nutricional em ratos. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:39-44.

39. Nunes ML, Liptáková S, Velisková J, Sperber EF, Moshé SL. Malnutrition Increases Dentate Granule Cell Proliferation in Immature Rats After Status Epilepticus. *Epilepsia*, 41(Suppl 6): S48-S52, 2000.
40. Nunes ML, Teixeira GC, Fabris I, Gonçalves RA. Evaluation of the nutritional status in institutionalized children and its relationship to the development of epilepsy. *Nutritional Neuroscience* 1999;2: 139-45.
41. Palencia G, Calvillo M, Sotelo J. Chronic malnutrition caused by a corn-based diet lowers the threshold for pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Epilepsia* 1996;37:583-6.
42. Palencia G, Teixeira F, Ortiz A, Perez R, Sotelo J. Reversibility of the alterations induced by chronic alcoholism and malnutrition in rats after alcohol withdrawal and proper nutrition. *J Stud Alcohol* 1995;56:140-6.
43. Parent JM, Janumpalli S, McNamara JO, Lowenstein DH. Increase dentate granule cell neurogenesis following amygdala Kindling in the adult rat. *Neurosci Lett* 1998;17:3727-38.
44. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997;17:3727-38.
45. Paulsen O, Moser EI. A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1998;21:273-8.
46. Pavone P, Incorpora G, Fiumara A, Parano E, Trifiletti RR, Ruggieri M. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics* 2004;35:207-10.
47. Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology* 2004;62(Suppl 2):S17-23.
48. Perry TL, Hansen S, Kennedy J et al. Amino acids in human epileptogenic foci. *Arch Neurol* 1975;32:752-4.
49. Stern WC, Forbes WB, Resnick O, Morgane PJ. Seizure susceptibility and brain amine levels following protein malnutrition during development in the rat. *Brain Res* 1974;79:375-84.
50. Strupp BJ, Levitsky DA. Enduring cognitive effects of early malnutrition: a theoretical reappraisal. *J Nutr* 1995;125:2221S-32S.
51. Taber KH, Fuller GN, Stanley JC, De France JF, Wiggins RC. The effects of postnatal undernourishment on epileptiform kindling of dorsal hippocampus. *Experientia* 1980;36:69-70.
52. Tonkiss J, Galler J, Morgane PJ, Bronzino JD, Austin-LaFrance RJ. Prenatal protein malnutrition and postnatal brain function. *Ann NY Acad Sci* 1993;678:215-27.
53. Tourinho H. Desnutrição na infância. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani E, eds. *Medicina Ambulatorial*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992. p. 85-91.
54. van Gelder NM. Malnutrition, cerebral excitability and intelligence. *Microsc Electron Biol Cel* 1984;8:227-43.
55. Van Gelder NM, Sherwin AL, Rasmussen T. Amino acid content of epileptogenic human brain. *Brain Research* 1972;40:385-93.
56. Wood JH, Hare TA, Glaeser BS et al. Low cerebrospinal fluid gamma aminobutyric acid content in seizure patients. *Neurology* 1979; 29:1203-8.

Endereço para correspondência:

Magda Lahorgue Nunes
 Serviço de Neurologia do HSL-PUCRS
 Av. Ipiranga 6690 sala 220
 CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
 Fone/Fax: (51) 33394936
 E-mail: nunes@puers.br