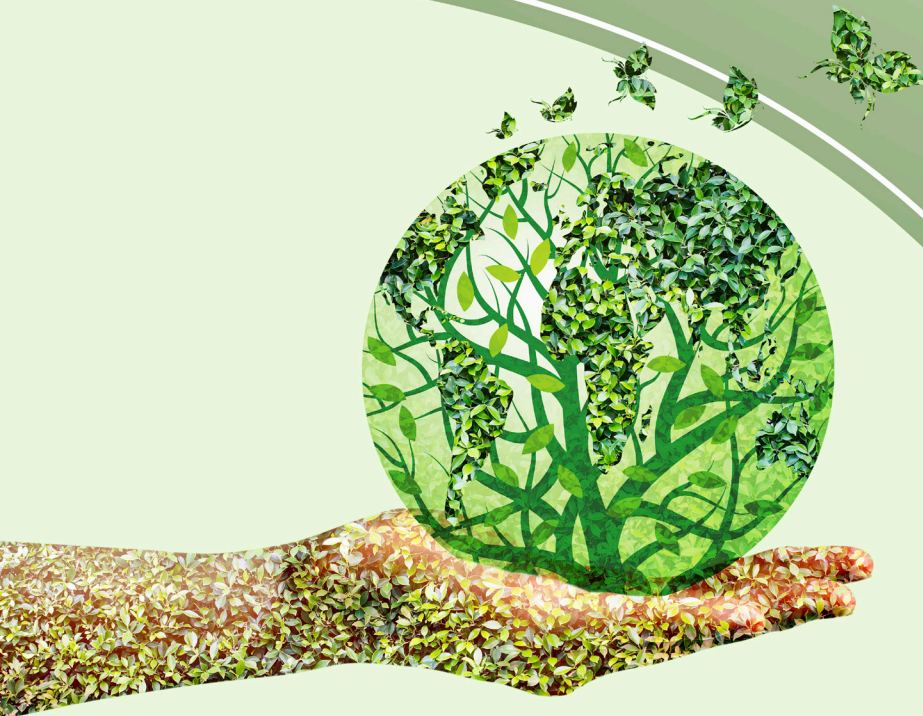


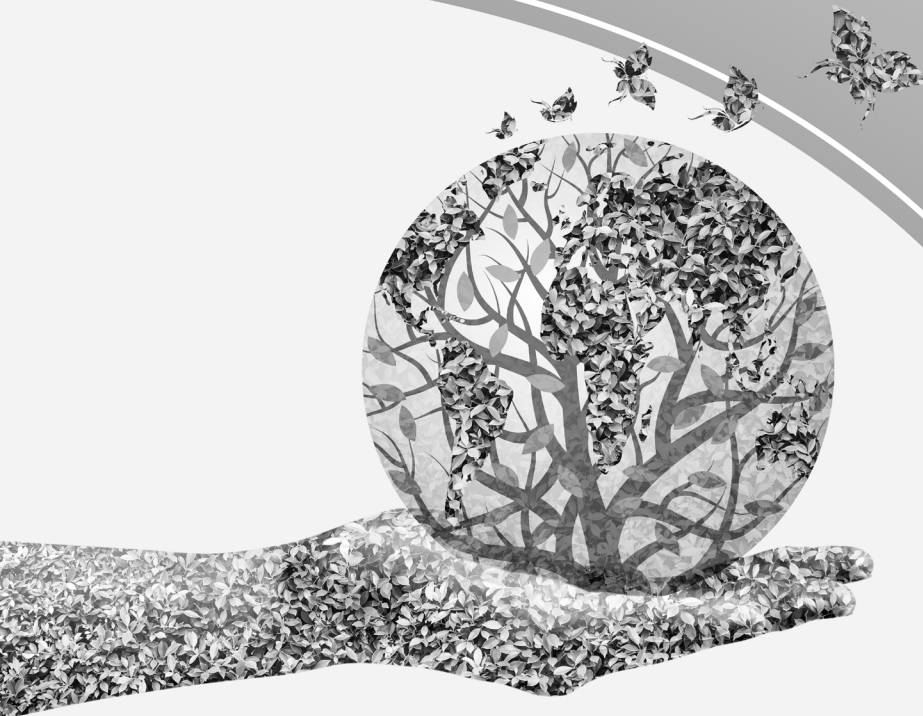
Ciências biológicas: Realidades e virtualidades 2

Edson da Silva
(Organizador)



Ciências biológicas: Realidades e virtualidades 2

Edson da Silva
(Organizador)



Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

iStock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobom – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alessandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Brito de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramirez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Ciências biológicas: realidades e virtualidades 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os autores
Organizador: Edson da Silva

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências biológicas: realidades e virtualidades 2 /
Organizador Edson da Silva. – Ponta Grossa - PR:
Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-249-1

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.491211207>

1. Ciências Biológicas. I. Silva, Edson da (Organizador).
II. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.arenaeditora.com.br
contato@arenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

As Ciências Biológicas integram diversas áreas do conhecimento que estudam os seres vivos e suas relações entre o meio ambiente, além de mecanismos e processos que condicionam a vida. Sua integração envolve ciências da saúde, biotecnologia, meio ambiente, biodiversidade entre outros fatores.

Descobertas e inovação no âmbito das Ciências Biológicas exigem a compreensão de que a vida se organiza no decorrer do tempo, com a ação de processos evolutivos, resultando na diversidade de formas sobre as quais atuam as condições ambientais e o desenvolvimento dos seres vivos. Diante disso, os seres humanos não estão isolados. Eles estabelecem sistemas que constituem complexas relações de interdependência.

Neste contexto a obra “Ciências Biológicas: realidades e virtualidades” foi contemplada com dois novos volumes. O volume 2 está organizado com 17 capítulos e o volume 3 com 15. Os capítulos contaram com a autoria de diversos profissionais, universitários e/ou pesquisadores de diferentes regiões do Brasil, que compartilham seus dados resultantes de pesquisas de natureza básicas e aplicadas, revisões de literatura, ensaios teóricos e vivências no contexto educacional relacionado às Ciências da Vida.

Desejamos que esta coletânea contribua para o enriquecimento da formação universitária e da atuação profissional no âmbito das Ciências da Vida. Agradeço os autores pelas contribuições que tornaram essa edição possível, e juntos, convidamos os leitores para desfrutarem as publicações.

Edson da Silva

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

DESENVOLVIMENTO DAS MALFORMAÇÕES DO ESPECTRO DA POLIMICROGIRIA E SEUS CORRELATOS COM A EPILEPSIA

Cecília Santos de Brito
Luiza dos Santos Heringer
Laura Maria Borges Savoldi
Greice Nascimento Pires
Vanessa Kiill Rios
Debora Magalhães Portela
Brenda Marvila Costa e Silva
Nadine Moura Martins
Julia Rios Carvalho
Henrique Rocha Mendonça

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112071>

CAPÍTULO 2..... 19

O USO DE FIBRAS PREBIÓTICAS NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS OBSTRUTIVAS NO JABUTI-PIRANGA (CHELONOIDIS CARBONARIA) – RELATO DE CASO

Manuele Tryuys Penteadó
Julia Maria Ribeiro
Pâmela Beatriz do Rosário Estevam dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112072>

CAPÍTULO 3..... 22

AVALIAÇÃO DA GESTÃO DOS RESÍDUOS SÓLIDOS E SOLUÇÕES PARA A SUA DESTINAÇÃO EM ZOOLOGICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Brandow Willy Souza
Renan Henrique Cardoso
Pâmela Beatriz do Rosário Estevam dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112073>

CAPÍTULO 4..... 32

AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE NANOTUBOS DE CARBONO EM *LACTUCA SATIVA*

Juliana Tatiara da Costa Siqueira
Aryane Campos Reis
Rhaisa Bernardes Silva Dias
Humberto de Mello Brandão
Michele Munk Pereira
Saulo Marçal de Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112074>

CAPÍTULO 5.....39

OCORRÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE GALHAS DE INSETOS NO PARQUE DA LAGOA COMPRIDA, AQUIDAUANA-MS

Alerrandra Ortega Nobre
Tatiane do Nascimento Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112075>

CAPÍTULO 6.....50

CLIMATIZAÇÃO DE RESIDÊNCIAS COM USO DE RECICLÁVEIS

Fabiula Aletéia de Souza Santana
Marielen de Souza Arguelho
José Carlos Santana Júnior
Bruna Gardenal Fina Cicalise

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112076>

CAPÍTULO 7.....59

ASPECTOS BOTANICOS, FITOQUIMICOS E ATIVIDADE BIOLÓGICA PRELIMINAR DE EXTRATOS DE *TRADESCANTIA ZEBRINA*

Vagner Cardoso da Silva
Alessandra da Silva Guedes
Aníbal de Freitas Santos Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112077>

CAPÍTULO 8.....74

AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO E INFLUÊNCIA DO PH NA FERMENTAÇÃO DE GLICEROL RESIDUAL POR *KLEBSIELLA OXYTOCA*

Fabio Moura Cavalcante
Arnaldo Márcio Ramalho Prata

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112078>

CAPÍTULO 9.....84

A POLUIÇÃO MICROPLÁSTICA EM SISTEMAS AQUÁTICOS DO BRASIL

Maurício Zimmer Ferreira Arlindo
Andressa Rossatto
Taiana Denardi de Souza
Christiane Saraiva Ogradowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4912112079>

CAPÍTULO 10.....88

RECICLAGEM DE ÓLEO DE COZINHA PARA FABRICAÇÃO DE SABÃO: UMA ABORDAGEM PRÁTICA NO ENSINO DE QUÍMICA

Bárbara Ferreira de Souza
Airton Gasparini Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120710>

CAPÍTULO 11..... 99

DESCOMPLICANDO A BIOQUÍMICA: PROPONDO UMA AULA EXPERIMENTAL PARA A DETERMINAÇÃO DE AÇÚCARES REDUTORES EM ALIMENTOS DO COTIDIANO

Tiago Maretti Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120711>

CAPÍTULO 12..... 111

SISTEMAS FOTOBIOELETROQUÍMICOS COMO UMA ALTERNATIVA PARA PRODUÇÃO DE BIOENERGIAS E BIORREMEDIAÇÃO – UMA ABORDAGEM BASEADA EM TECNOLOGIAS LIMPAS

Vanessa Rosana Ribeiro

Marcondes Mafaciolli Pacheco

Ênio Leandro Machado

Tiele Medianeira Rizzetti

Rosana de Cassia de Souza Schneider

Lisianne Brittes Benitez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120712>

CAPÍTULO 13..... 130

INFLUÊNCIA DA BIOMETRIA E DO DÉFICIT HÍDRICO NA GERMINAÇÃO DE *CENOSTIGMA MACROPHYLLUM* TUL

Maria Jaislanny Lacerda e Medeiros

Mateus Henrique Freire Farias

Ana Caroline Ribeiro Costa

Marcones Ferreira Costa

Francisco Igor Ribeiro dos Santos

Clarissa Gomes Reis Lopes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120713>

CAPÍTULO 14..... 141

CARTAS-MOLÉCULAS: JOGO DE CARTAS PARA AUXILIAR A APRENDIZAGEM DOS CONCEITOS BÁSICOS DE BIOMOLÉCULAS

Luiz Henrique Pontes dos Santos

Juliana Osório Alves

Paulo Elesson Guimarães de Oliveira

Isabele da Silva Pereira

Raquel Martins de Freitas

Stela Mirla Felipe

Christina Pacheco Santos Martin

Paula Matias Soares

Vânia Marilande Ceccatto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120714>

CAPÍTULO 15..... 158

ESTUDO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS E ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO ÓLEO ESSENCIAL DOS FRUTOS DA *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS* (ANACARDEACEAE)

Djalma Menezes de Oliveira

Juliana Lago Leite
Rosane Moura Aguiar
Vilisaimon da Silva de Jesus

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120715>

CAPÍTULO 16..... 173

EXSUDADOS UTILIZADOS COMO REMÉDIOS PELOS CABLOCOS DO RIO UNINI, AM, BRASIL - CLASSIFICAÇÃO BASEADA EM SEUS COMPOSTOS QUÍMICOS

Eliana Rodrigues
Juliana de Faria Lima Santos
Marcelo Funicelli de Oliveira
Fernando Cassas Salles Machado
Priscila Baptistella Yazbek
Thamara Sauini
Joao Henrique Ghilardi Lago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120716>

CAPÍTULO 17..... 188

BIOMONITORAMENTO FISIOQUÍMICO E FITORREMEDIAÇÃO DE CAFEÍNA UTILIZANDO MACRÓFITAS

Sophia de Aquino Ilário

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.49121120717>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 203

ÍNDICE REMISSIVO..... 204

CAPÍTULO 1

DESENVOLVIMENTO DAS MALFORMAÇÕES DO ESPECTRO DA POLIMICROGIRIA E SEUS CORRELATOS COM A EPILEPSIA

Data de aceite: 01/07/2021

Data de submissão: 26/05/2021

Cecília Santos de Brito

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
<http://lattes.cnpq.br/9028716757408042>

Luiza dos Santos Heringer

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Anatomia Patológica – Universidade Federal do
Rio de Janeiro.
<http://lattes.cnpq.br/4294725935644260>

Laura Maria Borges Savoldi

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Anatomia Patológica – Universidade Federal do
Rio de Janeiro.
<http://lattes.cnpq.br/1419989671246720>

Greice Nascimento Pires

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Anatomia Patológica – Universidade Federal do
Rio de Janeiro.
<http://lattes.cnpq.br/0410891895460467>

Vanessa Kiill Rios

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e

Sustentabilidade NUPEM – Macaé.

Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em
Ciências Fisiológicas – SBFis.
<http://lattes.cnpq.br/3367437304278379>

Debora Magalhães Portela

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
<http://lattes.cnpq.br/0014516572913578>

Brenda Marvila Costa e Silva

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em
Ciências Fisiológicas – SBFis.
<http://lattes.cnpq.br/9943280615741492>

Nadine Moura Martins

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
<http://lattes.cnpq.br/5322147280211888>

Julia Rios Carvalho

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
<http://lattes.cnpq.br/6848103410214150>

Henrique Rocha Mendonça

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
Campus Macaé – Instituto de Biodiversidade e
Sustentabilidade NUPEM – Macaé.
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em
Ciências Fisiológicas – SBFis.
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Anatomia Patológica – Universidade Federal do
Rio de Janeiro.
<https://orcid.org/0000-0002-0940-5675>

RESUMO: As malformações do espectro da polimicrogiria consistem no tipo mais comum de malformação cortical, estando relacionadas à epilepsia e atraso global no desenvolvimento. Sua prevalência é desconhecida, uma vez que o diagnóstico por imagem requer ressonância magnética de alta definição, indisponível na rotina da maioria dos centros de saúde nacionais e internacionais. A epilepsia é observada em 78% dos pacientes diagnosticados com polimicrogiria, sendo a metade farmacorresistente. Sua causa mais comum consiste na infecção congênita viral, principalmente por citomegalovírus. Uma vez infectado pelo CMV, o vírus permanece latente no organismo, podendo sofrer processo de reativação subsequente. Sua prevalência é alta, ficando entre 40 e 60% em países do hemisfério norte e situando-se entre 80 a 100% na África e América Latina. Diversos processos fisiopatológicos emergem como candidatos a moduladores da epileptogênese após essas malformações. A hipóxia causada pelo dano vascular e hemorragia pode modular a neuroinflamação, excitotoxicidade, estresse oxidativo e morte neuronal. Por fim, esses processos modulam a excitabilidade neuronal, a fisiologia sináptica, a plasticidade neural e/ou mielinização, culminando na epileptogênese. Assim, essa revisão se propõe a discutir essas malformações e seu desenvolvimento, preenchendo uma lacuna na literatura brasileira, fornecendo alicerce para neurologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, pediatras e pesquisadores desenvolverem suas atividades com informações consistentes.

PALAVRAS - CHAVE: Malformações do desenvolvimento cortical; Polimicrogiria; Esquizencefalia; Epilepsia.

DEVELOPMENT OF MALFORMATIONS OF THE POLYMICROGYRIA SPECTRUM AND ITS CORRELATES WITH EPILEPSY

ABSTRACT: Malformations of the polymicrogyria spectrum are the most common type of cortical malformation, being related to epilepsy and global developmental delay. Its prevalence is unknown, since the diagnosis requires high definition magnetic resonance imaging, unavailable in the routine of most national and international health centers. Epilepsy is observed in 78% of patients diagnosed with polymicrogyria, half of which are drug-resistant. Its most common cause is congenital viral infection, mainly by cytomegalovirus. Once infected with cytomegalovirus, it remains latent, and can undergo a subsequent reactivation process. Its prevalence is high, between 40 and 60% in countries in the northern hemisphere and between 80 and 100% in Africa and Latin America. Several pathophysiological processes emerge as candidates for modulators of epileptogenesis after these malformations. Hypoxia caused by vascular damage and hemorrhage can modulate neuroinflammation, excitotoxicity, oxidative stress and neuronal death. Finally, these processes modulate neuronal excitability, synaptic physiology, neural plasticity and / or myelination, culminating in epileptogenesis. Thus, this review proposes to discuss these malformations and their development, filling a gap in Brazilian literature, providing a foundation for neurologists, physiotherapists, occupational therapists, pediatricians and researchers to develop their activities with consistent information.

KEYWORDS: Malformations of cortical development; Polymicrogyria; Schizencephaly; Epilepsy.

1 | INTRODUÇÃO

As mais prevalentes malformações do desenvolvimento cortical (MCDs) são as malformações do espectro da polimicrogiria, que inclui ela mesma e sua forma mais grave, a esquizencefalia, representando cerca de 20% de todas as MCDs, e compreendendo um importante fator causador de incapacidades neurológicas (Barkovich AJ et al., 2005; Leventer R et al., 1999). O estudo dessas malformações, foco de revisão neste artigo, é crucial no campo da neurociência do desenvolvimento neural humano, já que a possível compreensão acerca da etiologia, patofisiologia, vias genéticas e processos celulares afetados, fornecendo maior discernimento no estudo dos processos relativos ao desenvolvimento cortical, além de proporcionar novos meios clínicos para se diagnosticar e tratar as consequências de tais malformações.

As malformações corticais estão diretamente relacionadas com a epilepsia, que é uma doença caracterizada pela predisposição permanente do cérebro em originar crises eletrográficas e por suas consequências, tanto neurobiológicas quanto cognitivas e sociais. A prevalência mundial da forma ativa de epilepsia varia entre 0,5% e 1,0% da população mundial e no Brasil entre 11,9:1.000 e de 16,5:1.000 nas grandes capitais (BRASIL, 2019). Em termos gerais, cerca de 15% das epilepsias pediátricas são resistentes a tratamentos farmacológicos e dessas, 40% são causadas por malformações corticais (Guerrini R, 2006; Kuzniecky et al, 1993; Fraeter et al. 2000; Pasquier et al. 2002).

2 | POLIMICROGIRIA

A polimicrogiria (PMG) representa um espectro heterogêneo de malformações corticais, cujas características em comum são excessivos microgiros e padrão anormal de estrutura e laminação cortical, com fusão de giros adjacentes entre si e fusão entre as camadas moleculares que invaginam na região do microsulco (Judkins AR et al., 2011).

Em termos epidemiológicos, ainda não há estudos assertivos acerca da prevalência da PMG, já que é uma malformação bastante diversificada, com múltiplos fatores causadores e distintas manifestações clínicas. Além disso, possui um difícil diagnóstico, uma vez que para ser identificada requer tecnologias avançadas, como o imageamento por ressonância magnética (MRI) de alta definição para ser identificada. Porém, mesmo com a utilização de MRI, pode ser um desafio atingir a precisão diagnóstica, visto que estudos recentes indicam que a PMG pode aparecer sob formas distintas, devido a sua grande heterogeneidade fenotípica (Barkovich AJ, 2010).

Macroscopicamente, o córtex polimicrogírico possui superfície irregular, com múltiplos giros pequenos de padrão anormal e sulcos superficiais, podendo apresentar diferentes aparências em neuroimagem: espesso e irregular ou fino e delicado, com sulcos superficiais ou profundos, o que corrobora com a ideia de heterogeneidade fenotípica

dessa MCD (Stutterd CA et al., 2014; Barkovich AJ, 2010).

A classificação histológica atual das PMGs abarca as formas laminada e não-laminada, as quais possuem, respectivamente, de 4 a 6 camadas e 2 camadas (Figura 1B e 1C). As formas laminadas apresentam necrose laminar intracortical, com um desarranjo cortical pós-migracional na organização e alterações decorrentes de migração neuronal tardia (Judkins AR et al., 2011). Já nas formas não-laminadas, os neurônios abaixo da camada molecular possuem distribuição radial, mas organização laminar ausente, sugerindo distúrbio migracional. A Figura 1A apresenta o córtex normal e a Figura 1F apresenta a representação das camadas e tipos celulares representados nos esquemas.

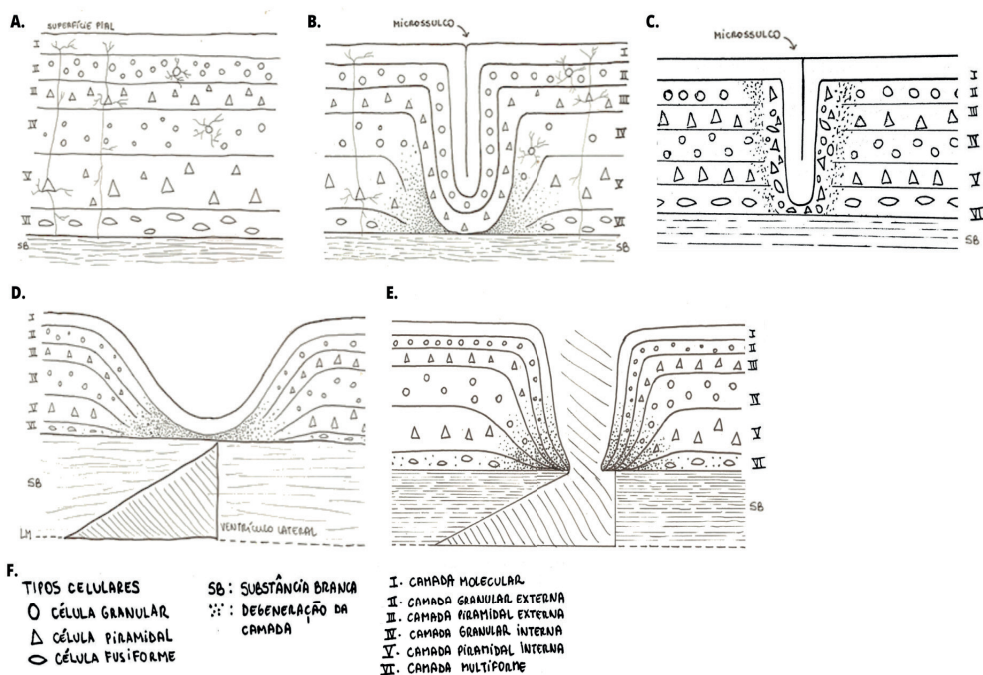


Figura 1. Ilustrações representativas do córtex normal (A) e frente às diferentes malformações do espectro da polimicrogyria, a saber: Polimicrogyria laminada (B), Polimicrogyria não-laminada (C), Esquizencefalia de lábios fechados (D) e Esquizencefalia de lábios abertos (E). A Figura F ilustra os tipos celulares e as camadas celulares representadas nas figuras de A – E.

Os dois tipos de PMG podem ocorrer em áreas corticais contíguas, de modo que representam uma variação da mesma malformação (Verroti A et al., 2009; Jansen A et al., 2005).

A polimicrogyria pode ainda se apresentar isoladamente ou acompanhada por outras malformações encefálicas, sendo uni e/ou bilaterais, generalizada ou focais/multifocais. A área mais frequentemente afetada é o córtex da região perisilviana, ao redor da fissura de Sylvius (Leventer R., 2007). O quadro clínico varia de acordo com a localização, e na

grande maioria das vezes é representado por atraso psicomotor e/ou mental e epilepsia, podendo ter sintomas mais graves na PMG generalizada. As malformações mais comumente associadas são agênese ou hipogênese do corpo caloso, hipoplasia cerebelar (Barkovich AJ et al, 2007), heterotopia periventricular nodular (Wieck G, et al., 2005), e heterotopia subcortical (Barkovich AJ, 2000), além de microcefalia ou macrocefalia (Dobyns W, et al, 2008). Além disso, por vezes é associada à hipomielinização (Santos AC et. al., 2014). Pode aparecer também como parte de diversas síndromes congênitas, tais quais síndrome de DiGeorge e de Aicardi, sendo que mais de 30 genes já foram identificados em associação à PMG (Stutterd CA et al., 2014). Esse conjunto de fatores sugere que essa malformação cortical pode ser o resultado de vários processos e mecanismos distintos, podendo gerar desafios terapêuticos e diferentes prejuízos na qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa malformação.

A PMG foi relacionada a diversas causas, tais como hipoperfusão placentária no segundo trimestre, hipóxia-isquemia cerebral perinatal, perda de um gêmeo no útero e uso de drogas de abuso por parte da gestante (Guerrini R et al., 2001). Recentemente, tem sido demonstrado seu aparecimento após infecção congênita por zika Vírus (Parra-Saavedra et al., 2017), e classicamente o principal gatilho para seu desenvolvimento são infecções congênitas, em especial por citomegalovírus (CMV). De forma alarmante, uma vez infectado pelo CMV, o vírus permanece latente no organismo, podendo sofrer processo de reativação subsequente. Estudos mostram que a prevalência da infecção por CMV no Brasil na última década era 81% no Rio de Janeiro, 90% em São Paulo e Santa Catarina e 87% em Salvador (Mendrone Júnior, 2010), sendo muito provável sua presença em gestantes. De fato, Miura e colaboradores (2006) mostraram que 0,8% dos nascidos vivos em Porto Alegre se infectam com CMV durante a gestação, consistindo em fator de risco de grande importância para a ocorrência dessa e outras malformações (Miura et al., 2006). As regiões encefálicas próximas à microgirria podem conter inclusões virais, focos necróticos, calcificações, heterotopia neuronal e obstrução do suprimento sanguíneo. Logo, vários mecanismos simultâneos - incluindo morte celular, perda de integridade da superfície pial, hipóxia e isquemia e outros prejuízos vasculares causados por danos endoteliais a nível capilar podem influenciar o desenvolvimento cortical, levando a essa malformação (Jansen A et al., 2005). Atualmente, o consenso científico converge para a proposição de que a grande maioria dos casos de PMG são desordens pós-migracionais, visto que há certa manutenção da organização laminar (Judkins AR et al., 2011). Entretanto, há estudos envolvendo PMGs decorrentes de mutações heterozigóticas no gene PAX6, importante regulador da migração neuronal, de forma que não se pode generalizar a ideia da PMG como uma desordem sempre pós-migracional (Mitchell TN et al., 2003). Portanto, é bem provável que a etiologia dessa desordem seja heterogênea, tanto com causas ambientais quanto genéticas, afetando processos tanto migracionais quanto pós-migracionais, culminando em um fenótipo similar: um córtex excessivamente dobrado, com laminação

anormal e fusão das camadas moleculares formando um microsulco.

As manifestações clínicas dependem de inúmeros fatores, tais como a causa da PMG, a presença de síndromes e MCDs associadas, tamanho e localização, e também a influência continuada de seus sintomas, como a epilepsia (Stutterd CA et al., 2014). O espectro de quadros clínicos pode variar muito, havendo desde pacientes com perda pontual de funções cognitivas até aqueles que convivem com encefalopatias e epilepsia farmacologicamente intratável, por exemplo (Galaburda AM et al., 1985). É de conhecimento geral que as formas de surgimento precoces e generalizadas resultam em sequelas mais severas, sendo portanto mais letais. Relatos apontam que o atraso no desenvolvimento global está presente em 70% dos pacientes diagnosticados, e 51% apresentam quadriplegia espástica bilateral ou hemiplegia unilateral. Contudo, a manifestação mais relatada em associação à PMG é a epilepsia. [Leventer et al., 1999]

Praticamente todas as crianças com PMG têm um alto risco de desenvolver epilepsia, que está presente em cerca de 78% dos casos (Leventer et al., 1999). As crises geralmente se iniciam entre os 4 e 12 anos de idade, mas há relatos de crises que se iniciaram em pacientes desde 1 dia de vida até 16 anos e 6 meses (Ohtsuka Y et al., 2002), sendo resistentes à medicação em aproximadamente 65% dos pacientes. Os mais frequentes tipos de crises epiléticas relativas à PMG são ausências atípicas, quedas súbitas (*drop attacks*) tônicas ou atônicas, e convulsões tônico-clônicas generalizadas (Spalice A et al., 2006; Guerrini R, 2005).

3 | ESQUIZENCEFALIA

A esquizencefalia (SCZ) é uma malformação estrutural do córtex que se enquadra no espectro da PMG (Pang T et al., 2008), sendo uma forma mais grave. Pouco é conhecido acerca de sua frequência na população. Em um estudo com 109 pacientes com malformações corticais realizado por Leventer e colaboradores, apenas 5% dos indivíduos apresentavam esquizencefalia, o que leva à conclusão de que é uma MCD bastante rara (Leventer et al., 1999). É caracterizada por fendas congênitas que se aprofundam no córtex, sem fusão das camadas moleculares de cada lado da fenda, margeadas por substância cinzenta (Barth PG, 1992; Curry et al., 2005) e contornadas por um córtex polimicrogírico (Pang T et al., 2008). Possui, assim como a PMG, causas heterogêneas, muitas das quais se relacionam à disrupção vascular durante a formação embrionária dos vasos sanguíneos (Curry et al., 2005). Frequentemente, está associada também a outros defeitos congênitos. Sua prevalência está entre 1,48 a 5,4 casos a cada 100 mil nascimentos (Curry et al, 2005; Szabó et al, 2009). A localização dessas fissuras é bastante variável, mas a região perisilviana é mais frequentemente afetada, assim como na polimicrogiria (Amaral JGP et al., 2001; Packard AM et al., 1997). Não há casos relatados de esquizencefalia que não estejam associados à polimicrogiria, apesar de haver polimicrogírias isentas de

manifestações esquizencefálicas (Barkovich et al., 2005).

Há dois tipos conhecidos de SCZ: o tipo I, caracterizado pela presença de lábios fechados (em que as bordas da fenda, formadas por substância cinzenta, permanecem contínuas, mas sem fusão das camadas moleculares nos dois lados de córtex), e o tipo II, que apresenta lábios abertos (as margens não estão contínuas e uma fenda conecta a superfície pial ao ventrículo lateral do mesmo hemisfério, sendo preenchida por líquido), sendo o segundo tipo mais comum que o primeiro (Figura 1D e 1E). Além disso, as fendas esquizencefálicas podem ser tanto uni quanto bilaterais, simétricas ou assimétricas (Guerrini R, 2005).

Pacientes com SCZ unilateral de lábios fechados geralmente têm hemiparesia leve e crises epiléticas, mas sem comprometer os marcos normais do desenvolvimento, já quando a fenda é aberta, os pacientes têm retardo leve a moderado do desenvolvimento e hemiparesia. Pacientes com fendas bilaterais apresentam déficits mentais bem mais severos e graves anormalidades motoras, como quadriparesia espástica. O desenvolvimento da linguagem é mais prejudicado nos pacientes com SCZ bilateral, e a cegueira devido à hipoplasia do nervo óptico é relativamente comum, uma vez que se apresenta comumente relacionada à displasia septo-óptica. Diversos tipos de crises epiléticas foram descritos, incluindo tônico-clônica generalizada e crises parciais motoras ou sensitivas, e como na PMG, a estabilidade só pode ser atingida, predominantemente, através de cirurgia de ressecção do foco epilético (Granata T et al., 2005; Verroti A et al., 2009).

A esquizencefalia se diferencia da porencefalia, uma outra MCD, por ser uma desordem migracional dos neurônios, cujas fendas são margeadas por polimicrogiria. Em contrapartida, a porencefalia é uma desordem pós-migracional destrutiva (Hino-Fukuyo N et al, 2016), em que o cisto porencefálico é margeado por substância branca ou gliose (Stutterd CA et al., 2014). Desse modo, estudos sugerem que tais malformações podem ser distinguidas a partir do período em que ocorrem. Um estudo recente demonstrou que mutações no gene COL4A1 podem causar tanto porencefalia quanto esquizencefalia, com 16% dos casos de porencefalia e 50% dos de SCZ apresentando uma mutação nesse gene (Yoneda Y et al., 2013). Esses resultados sugerem que o mesmo mecanismo patológico pode resultar em duas malformações distintas.

4 | MECANISMOS OPERANTES NO DESENVOLVIMENTO DAS MALFORMAÇÕES DO ESPECTRO DA POLIMICROGIRIA

As MDC podem se desenvolver em decorrência de condições patológicas do SNC, como infecções por CMV e ZIKV, hemorragia, isquemia e hipóxia. Tais perturbações geram danos vasculares que resultam em neuroinflamação, excitotoxicidade e estresse oxidativo, culminando em alterações na morfologia cortical.

4.1 Infecções congênitas por Citomegalovírus ou Zika vírus:

Apesar do SNC ter um transporte transcelular altamente regulado pela barreira hematoencefálica desde o desenvolvimento embrionário, infecção ou reativação de vírus neurotrópicos durante a gravidez estão associadas a um quadro inflamatório e neurodesenvolvimento prejudicado (ABBOTT et al, 2006). A resposta inflamatória como consequência da replicação viral, propicia o aparecimento de hemorragias e promove alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica, facilitando a infiltração de leucócitos e ativação microglial e astrocitária. A secreção de mediadores inflamatórios, resultante dessas ativações, amplifica a resposta inflamatória podendo gerar danos enormes ao SNC (Ji Ru Rong, 2018; Chagas, 2020).

Ao decorrer do desenvolvimento cerebral, as infecções congênitas por CMV e ZIKV são preocupantes devido à capacidade de ultrapassar a barreira placentária, bem como a barreira hematoencefálica. Estudos histopatológicos de mães que tiveram fetos abortados por infecção congênita por CMV revelaram que 100% possuíam placenta positiva para partículas virais (Kawasaki et al, 2017). Após transpassar a placenta, o CMV utiliza os pericitos externos à vasculatura como reservatório para sua replicação, gerando uma cascata pró-inflamatória que contribui para o quadro de inflamação (DONALD et al, 2012).

Uma vez que o CMV atinge células endoteliais, o mesmo se difunde para diversos órgãos do feto em desenvolvimento, como o encéfalo (Kawasaki et al, 2017). Um estudo realizado a partir de fetos abortados por infecção por CMV, mostrou que 55% dos fetos apresentavam partículas virais no cérebro e 33% dos cérebros apresentavam necrose e infiltrado inflamatório (Gabielli et al, 2009). Adicionalmente, já foi descrita a presença do vírus nas camadas da zona ventricular e na zona cortical da prole de camundongos que tiveram a placenta infectada com CMV no décimo segundo dia de gestação. O vírus infecta principalmente células da glia radial comprometendo a migração neuronal e formação das camadas do córtex cerebral (TSUTSUI, 2009). Além disso, ao realizarem uma análise tardia do hipocampo e do córtex cerebral após a infecção, foram encontrados antígenos virais em neurônios e macrófagos. Já na área periventricular, a maior parte das células com antígeno viral também eram positivas para f4/80, caracterizando-se como macrófagos ou micróglia (SAKAO-SUZUKI et al, 2014). Estudos de casos de infecção por CMV sugeriram que a microglia ocorre devido a uma falha de perfusão cortical entre a 20ª e a 24ª semana do desenvolvimento, devido à vasculite ou hipotensão transitória, levando a isquemia/hipóxia da região irrigada (Marques Dias e Harmant-Van Rijckevorsel, 1984).

Recentemente, achados semelhantes aos de infecção congênita por CMV foram encontrados para a infecção congênita por ZIKV. Dentre as células neurais susceptíveis à infecção por ZIKV, foram identificados astrócitos, células da glia radial, células progenitoras intermediárias, neurônios excitatórios e inibitórios, além de micróglia e células endoteliais (Hamel et al., 2015, Nowakowski et al., 2017). Além disso, estudos com camundongos

inoculados com ZIKV durante a gestação, apresentaram prole com neuroinflamação acentuada confirmada pela presença de astrogliose difusa, ativação de macrófagos e microglia, resultando em alterações fisiológicas durante o desenvolvimento que geram malformações encefálicas, culminando no desenvolvimento de epilepsia (FIGUEIREDO et al, 2019).

4.2 Hemorragia

Os processos hemorrágicos, secundários à uma infecção ou não, também induzem inflamação de modo que a microglia e astrócitos são ativados, liberando citocinas e quimiocinas que coordenam o recrutamento de neutrófilos e monócitos, gerando radicais livres que causam danos no tecido cerebral. Quando reativos, os astrócitos demonstram alterações fisiológicas e moleculares, como redução da corrente de influxo de K⁺, modulação nos transportadores de glutamato e diminuição dos níveis de adenosina ocasionada pelo aumento da enzima adenosina quinase, podendo conduzir a um quadro de hiperexcitabilidade. Além do mais, os astrócitos possuem estreita relação com a microvasculatura, de modo que seus prolongamentos circundam os capilares atuando sobre estrutura endotelial através do fortalecimento das junções oclusivas entre as células endoteliais, impedindo assim a passagem de macromoléculas pela barreira hematoencefálica, contribuindo para sua manutenção. Em condições de neuroinflamação, as junções ficam prejudicadas permitindo que citocinas e quimiocinas possam atuar favorecendo o quadro neuroinflamatório (Devinsky, 2013). Em concordância com os achados anteriores, a análise neuropatológica de bebês prematuros natimortos com distúrbio circulatório encefálico revelou que a hemorragia com dano isquêmico apresenta padrões aumentados de astrocitose reativa, infiltrado de macrófagos e gliose na substância branca interferindo na mielinização. Esses achados demonstram que a hemorragia leva a inflamação e diversas alterações que modificam a homeostase tecidual (Squier, 1991).

4.3 Hipóxia e Neuroinflamação

Para o bom desenvolvimento e funcionamento das células nervosas e integridade da atividade cerebral, é necessário que haja um suprimento adequado de fluxo sanguíneo, trazendo oxigênio e nutrientes. A hipóxia consiste na diminuição de aporte de oxigênio para o cérebro, o que desencadeia uma cascata de eventos bioquímicos, como ativação de proteases e caspases, levando à morte celular e consequente disfunção cerebral. A lesão por hipóxia comumente se manifesta como dano ou perda de tecido no córtex cerebral, núcleos da base e/ou hipocampo, causando diminuição de seus volumes (Fatemi *et al.*, 2009). Cinco segundos de falta de suprimento de oxigênio já podem levar a um comprometimento funcional severo do SNC, como a perda de sinapses, neurônios e funções a eles relacionadas (Oehmichen & Meissner, 2006). Visando sua própria sobrevivência, o organismo em resposta à hipóxia promove eritropoiese, vasodilatação e angiogênese,

assim como alterações na atividade do fator de transcrição induzido por hipóxia, HIF-1 α , que controla a expressão de genes codificantes de proteínas participantes do metabolismo anaeróbico (Virués-Ortega *et al.*, 2004). A insuficiência de oxigênio pode levar também a mudanças na resposta inflamatória, levando ao aumento de citocinas e células pró-inflamatórias (Ellison *et al.*, 2005). Neutrófilos, monócitos e linfócitos circulantes extravasam para tecido acometido durante o primeiro dia da lesão hipóxico-isquêmica, aumentando a neuroinflamação (Bélanger *et al.*, 2011). Essa entrada de células inflamatórias da periferia é uma resposta importante para a fagocitose de restos de células que morreram por processos de necrose e apoptose, entretanto, o perfil pró-inflamatório leva a uma resposta sustentada, cronificando a lesão tecidual (Abbas *et al.*, 2000; Gomes-leal, 2002).

A resposta inflamatória mediante a um quadro de hipóxia encefálica envolve a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, TNF α e HMGB1. Essas citocinas promovem reatividade astrocitária e microglial e contribuem para disfunção neuronal por vários mecanismos, incluindo alterações na neurotransmissão e na composição das subunidades dos receptores para ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato (Vezzani *et al.*, 2011a). A IL-1 β aumenta a liberação de glutamato através da fosforilação do receptor TRPV1 pela PKC e medeia os efeitos inibitórios da IL-1 β no potencial pós-sináptico inibitório, sugerindo que a IL-1 β contribui para determinar a excitabilidade da rede neuronal em condições patológicas associadas à neuroinflamação, levando à hiperexcitabilidade (Ji Ru Rong, 2018). O TNF- α , aumenta a excitabilidade dos circuitos neurais, exercendo essa ação através do aumento da frequência de potencial pós-sináptico excitatório dependente do receptor AMPA em neurônios do hipocampo, córtex cerebral, amígdala e medula espinal de camundongo (Semple, *et al.*, 2020). Por fim, os efeitos do TNF- α no AMPA-R são revertidos pela ativação dos receptores canabinóides CB1. Este mecanismo neuroprotetor contrapõe o aumento de TNF- α e a excitotoxicidade induzida por cainato (KA) (Devinsky *et al.*, 2013).

4.4 Hipóxia e excitotoxicidade

Independentemente de sua causa, a hipóxia pode levar ao aumento do nível de glutamato extracelular. A falta de oxigênio e glicose no parênquima encefálico, leva a uma perda da produção de ATP e falha na bomba Na⁺/K⁺, alterando o potencial de membrana, favorecendo a despolarização, geração de potenciais de ação e liberação de neurotransmissores, levando à excitotoxicidade por liberação de glutamato no encéfalo (Larsen *et al.*, 2006). O acúmulo de glutamato na fenda sináptica aumenta ainda mais a despolarização do neurônio pós-sináptico, levando ao aumento de cálcio intracelular e ativação de proteases dependentes de cálcio e apoptose mediada por ativação de Caspase 3. Assim, a ausência abrupta do fluxo sanguíneo para regiões encefálicas leva também à neurotoxicidade, que somada à inflamação cerebral promove a morte de neurônios e células da glia, por necrose e apoptose (Hossain., 2005). Em conjunto, as alterações

homeostáticas e metabólicas oriundas do processo de hipóxia podem aumentar a suscetibilidade a convulsões na idade adulta. Em modelos animais de hipóxia perinatal no dia pós natal 10-12, foi demonstrado que os animais apresentaram convulsões tônico-clônicas espontâneas, bem como uma maior predisposição a convulsões na fase adulta (Jensen et al., 1991). Além disso, o retorno abrupto de oxigênio para a área isquêmica leva à geração de radicais livres, exacerbando o dano e morte celular (Larsen et al, 2006).

4.5 Estresse Oxidativo

A superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROS) resulta no estresse oxidativo, um processo intimamente relacionado à neuroinflamação. Entre as enzimas que participam desse processo estão a NADPH OXIDASE 2 (NOX2), a mieloperoxidase e a óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (Li et al., 2020). A NOX2 é encontrada em células fagocíticas como neutrófilos, macrófagos e microglia, estando presente em tecidos cerebrais que sofreram algum tipo de lesão, processos degenerativos e crises epiléticas ou induzidas por estimulação elétrica, pilocarpina e ácido kaínico. A partir de NADPH e oxigênio molecular, a NOX2 produz superóxido, um ânion altamente reativo. Em modelos de lesão encefálica traumática, a inibição de NOX2 diminui a perda neuronal no neocórtex e no hipocampo, além de melhorar a recuperação funcional. Uma das formas de combate a patógenos pelos neutrófilos se dá pela secreção de ácido hipocloroso, composto altamente reativo produzido pela mieloperoxidase. Contudo, essa substância pode interagir com estruturas do tecido hospedeiro, resultando na morte de células neurais e prejudicando as funções fisiológicas (Babior, 2000; Eastman et al., 2019). Já foi mostrado que a inflamação e a neurodegeneração promovem a deterioração tecidual via estresse oxidativo, devido a presença de um infiltrado leucocitário em lesões encefálicas traumáticas (Eastman et al., 2019). Dessa forma, as células inflamatórias promovem estresse oxidativo no parênquima do SNC, causando por exemplo, peroxidação lipídica no local de inflamação através da atividade da NOX2 e mieloperoxidase (Osawa, 2018). Outra enzima importante no estresse oxidativo é a iNOS, a qual encontra-se em níveis elevados quando microglia e macrófagos humanos são expostos a citocinas pró inflamatórias. Em resposta a essa exposição, a iNOS produz óxido nítrico (NO) a partir de arginina, oxigênio e NADPH (Babior, 2000). Um dos caminhos através dos quais o aumento dos níveis de a lesão tecidual, sua resposta inflamatória associada e a produção de EROS e neuroinflamação conduzem à epileptogênese, é a sinalização por HMGB1, IL1 β e TNF- α . O HMGB1 é uma molécula liberada pelos tecidos em resposta à lesão tecidual, que sinaliza ativando macrófagos, microglia e astrócitos. HMGB1 possui propriedades quimioatraentes de leucócitos quando estão em estado reduzido, além de estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL1 β e TNF- α , quando seus resíduos de cisteínas são oxidados. Assim, as EROS podem influenciar a expressão de mediadores inflamatórios, cronificando o processo de dano tecidual (Wang et al., 2018; Eastman et al., 2019).

4.6 Achados similares em outras MCDs

Avaliando as displasias corticais focais, cuja geração de epilepsia farmacorresistente já é bem estabelecida, outras vias inflamatórias foram descritas presentes nessa malformação (Iffland *et al.*, 2017). Acerca das malformações corticais, foi demonstrada a presença de marcadores inflamatórios, como Toll Like Receptor 4 (TLR4), COX-2 e NF- κ B e também de marcadores de estresse oxidativo, como xCT e iNOS em diferentes malformações do córtex cerebral, como a displasia cortical focal IIb (FCDIIb) e esclerose tuberosa (TS). Assim, evidenciou-se a correlação com a expressão dos marcadores pró-inflamatórios no tecido epileptogênico, com os marcadores de estresse oxidativo sendo mais prevalentes em neurônios dismórficos e células Balão no córtex de pacientes com FCD IIb ou TSC, (Van Scheppinger *et al.*, 2016). Adicionalmente, um estudo conduzido por Arena e colaboradores também mostrou a relação entre o estresse oxidativo em pacientes com quadros de epilepsia decorrente da inflamação cerebral presente em malformações corticais, como a displasia cortical focal (FCD) e tubérculos corticais no complexo de esclerose tuberosa (TSC), evidenciando assim, que o processo neuroinflamatório ocorre em concomitância com o estresse oxidativo encontra-se presente nas malformações corticais (Arena *et al.*, 2018). Por fim, estudos empregando a tomografia por emissão de pósitrons revelaram presença de microglia ativada e aumento na proteína translocadora 18kDa (TSPO), um marcador de microglia ativada e astrócitos reativos, em pacientes com displasia cortical focal (Butler *et al.*, 2013., Butler., 2016 e Dickstein, 2019).

5 | CONCLUSÃO

Em suma, esta revisão chama atenção para os processos vasculares, inflamatórios e de estresse oxidativo presentes no desenvolvimento das malformações do desenvolvimento cortical, e o quão amplo e incerto ainda é esse campo. Esses processos podem causar injúrias, resultando em perdas de células neurais durante o desenvolvimento, e os diversos mecanismos discutidos devem ser considerados possíveis alvos para intervenções terapêuticas. Como esses processos conduzem à reorganização de circuitos, mielinização e padrões de atividade neuronal alterados são tópicos que também precisam ser mais bem estudados para promover meios de prevenção e tratamento adequado às diversas manifestações das MCDs, entre elas o atraso global no desenvolvimento e a epilepsia. Ademais, o estímulo às pesquisas será essencial para promover não só maiores níveis de conhecimento sobre tais mecanismos, que ainda são mistérios neurológicos, mas também a conscientização da sociedade sobre doenças que, embora raras, influenciam a vida de muitos indivíduos. Permitir-se-á, assim, seu reconhecimento social, imprescindível à construção de uma sociedade que possa fornecer melhor qualidade de vida a essas pessoas e que seja mais receptiva às diferenças.

REFERÊNCIAS

A JANSEN, **Genetics of the polymicrogyria syndromes**. Journal Of Medical Genetics, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 369-378, 2005.

ABBAS, A, K; A J., Charles. **Immunology: improving on nature in the twenty-first century**. Cell, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 129-138, 2000.

ABBOTT, N. J.; RÖNNBÄCK, L.; HANSSON, E. **Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier**. Nature Reviews Neuroscience, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 41-53, 2006.

AMARAL, J. G. P.; YANAGA, R. H.; GEISLER, H. J.; CARVALHO NETO, A.; BRUCK, I.; ANTONIUK, S. A. **Esquizencafalia: relato de onze casos**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 244-249, 2001.

ARENA, A.; ZIMMER, T. S.; VAN SCHEPPINGEN, J.; KOROTKOV, A.; ANINK, J. J.; MÜHLEBNER, A.; JANSEN, F. E.; VAN HECKE, W.; SPLIT, . G.; VAN RIJEN, P. C. **Oxidative stress and inflammation in a spectrum of epileptogenic cortical malformations: molecular insights into their interdependence**. Brain Pathology, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 351-365, 2018.

BABIOR, B. M. **Phagocytes and oxidative stress**. The American Journal Of Medicine, [S.L.], v. 109, n. 1, p. 33-44, 2000.

Barkovich, A. J. **“Morphologic characteristics of subcortical heterotopia: MR imaging study.”** American journal of neuroradiology 21, [S.L.], n. 2, 2000.

BARKOVICH, A. J. **Current concepts of polymicrogyria**. Neuroradiology, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 479-487, 2010.

BARKOVICH, A. J.; KUZNIECKY, R. I.; JACKSON, G. D.; GUERRINI, R.; DOBYNS, W. B. **A developmental and genetic classification for malformations of cortical development**. Neurology, [S.L.], v. 65, n. 12, p. 1873-1887, 2005.

BARKOVICH, A. J.; MILLEN, K. J.; DOBYNS, W. B. **A developmental classification of malformations of the brainstem**. Annals Of Neurology, [S.L.], v. 62, n. 6, p. 625-639, 2007.

Barth, P. G. **Schizencephaly and nonlissencephalic cortical dysplasias.** American journal of neuroradiology 13, [S.L.], no. 1, 104-106, 1992.

BÉLANGER, M.; ALLAMAN, I.; MAGISTRETTI, P. J. **Differential effects of pro- and anti-inflammatory cytokines alone or in combinations on the metabolic profile of astrocytes**. Journal Of Neurochemistry, [S.L.], v. 116, n. 4, p. 564-576, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para epilepsia, 2019.

BUTLER, T.; LI, .i; TSUI, W.; FRIEDMAN, D.; MAOZ, A.; WANG, X.; HARVEY, P.; TANZI, E.; MORIM, S.; KANG, Y. **Transient and chronic seizure-induced inflammation in human focal epilepsy**. Epilepsia, [S.L.], v. 57, n. 9, p. 191-194, 2016.

CHAGAS, L. D. S.; SANDRE, P. C.; RIBEIRO, N. C. A. R.; MARCONDES, H.; SILVA, P. O.; SAVINO, W.; SERFATY, C. A. **Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease.** International Journal Of Molecular Sciences, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 2111, 2020.

CURRY, C. J.; LAMMER, E. J.; NELSON, V.; SHAW, G. M. **Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million california births.** American Journal Of Medical Genetics Part A, [S.L.], v. 137, n. 2, p. 181-189, 2005.

DEVINSKY, O.; VEZZANI, A.; NAJJAR, S.; LANEROLLE, N. C. D.; ROGAWSKI, M. A. **Glia and epilepsy: excitability and inflammation.** Trends In Neurosciences, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 174-184, 2013.

DIAS, M. M.; RIJCKEVORSEL, G. H. V.; LANDRIEU, P.; LYON, G. **Prenatal Cytomegalovirus Disease and Cerebral Microgyria: evidence for perfusion failure, not disturbance of histogenesis, as the major cause of fetal cytomegalovirus encephalopathy.** Neuropediatrics, [S.L.], v. 15, n. 01, p. 18-24, 1984.

DICKSTEIN, L. P.; LIOW, J.; AUSTERMUEHLE, A.; ZOGHBI, S.; INATI, S. K.; ZAGHLOUL, K.; ZANOTTI-FREGONARA, P.; THEODORE, W. H. **Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein.** Epilepsia, [S.L.], p. 1248-1254, 2019.

DOBYNS, W. B.; MIRZAA, G.; CHRISTIAN, S. L.; PETRAS, K.; ROSEBERRY, J.; CLARK, G. D.; CURRY, C. J. R.; MCDONALD-MCGINN, D.; MEDNE, L.; ZACKAI, E. **Consistent chromosome abnormalities identify novel polymicrogyria loci in 1p36.3, 2p16.1–p23.1, 4q21.21–q22.1, 6q26–q27, and 21q2.** American Journal Of Medical Genetics Part A, [S.L.], v. 146, n. 13, p. 1637-1654, 2008.

EASTMAN, C. L.; D'AMBROSIO, R.; GANESH, T. **Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury.** Neuropharmacology, [S.L.], v. 172, p. 107907, 2020.

ELLISON, D. W.; ONILUDE, O. E.; LINDSEY, J. C.; LUSHER, M. E.; WESTON, C. L.; TAYLOR, R. E.; PEARSON, A. D.; CLIFFORD, S. C. **β -Catenin Status Predicts a Favorable Outcome in Childhood Medulloblastoma: the united kingdom children's cancer study group brain tumour committee.** Journal Of Clinical Oncology, [S.L.], v. 23, n. 31, p. 7951-7957, 2005.

FATEMI, A.; WILSON, M. A.; JOHNSTON, M. V. **Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Term Infant.** Clinics In Perinatology, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 835-858, 2009.

FIGUEIREDO, C. P.; BARROS-ARAGÃO, F. G. Q.; NERIS, R. L. S.; FROST, P. S.; SOARES, C.; SOUZA, I. N. O.; ZEIDLER, J. D.; ZAMBERLAN, D. C.; SOUSA, V. L. D.; SOUZA, A. S. **Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice.** Nature Communications, [S.L.], v. 10, n. 1, 3890, 2019.

FRATER, J. L.; PRAYSON, R. A.; MORRIS III, H. H.; BINGAMAN, W. E. **Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections.** Archives of pathology & laboratory medicine 124, no. 4, p. 545-549, 2000.

GABRIELLI, L.; BONASONI, M. P.; LAZZAROTTO, T.; LEGA, S.; SANTINI, D.; FOSCHINI, M. P.; GUERRA, B.; BACCOLINI, F.; PICCIRILLI, G.; CHIAREGHIN, A. **Histological findings in fetuses congenitally infected by cytomegalovirus.** Journal Of Clinical Virology, [S.L.], v. 46, p. 16-21, 2009.

GALABURDA, A. M.; SHERMAN, G. F.; ROSEN, G. D.; ABOITIZ, F.; GESCHWIND, N.. **Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies.** *Annals Of Neurology*, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 222-233, 1985.

GOMES-LEAL, W. **Inflamação Aguda, Resposta Glial e Degeneração Axonal em um Modelo de Excitotoxicidade na Medula Espinhal.** 20D2. 197f. Tese (Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Área de concentração em Neurociências) -Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

GRANATA, T.; FRERI, E.; CACCIA, C.; SETOLA, V.; TARONI, F.; BATTAGLIA, G. **Schizencephaly clinical spectrum, epilepsy, and pathogenesis.** *Journal Of Child Neurology*, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 313-318, 2005.

GUERRINI, R. **Genetic Malformations of the Cerebral Cortex and Epilepsy.** *Epilepsia*, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 32-37, 2005.

GUERRINI, R. **Epilepsy in children.** *The Lancet*, [S.L.], v. 367, n. 9509, p. 499-524, 2006.

GUERRINI, R.; CARROZZO, R. **Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing.** *Seizure*, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 532-547, 2001.

HAMEL, R.; DEJARNAC, O.; WICHIT, S.; EKCHARIYAWAT, P.; NEYRET, A.; LUPLERTLOP, N.; PERERA-LECOIN, M.; SURASOMBATPATTANA, .; TALIGNANI, L.; THOMAS, F. **Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells.** *Journal Of Virology*, [S.L.], v. 89, n. 17, p. 8880-8896, 2015.

HOSSAIN, M. A.; **Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain.** *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 204-213, 2005.

HINO-FUKUYO, N.; TOGASHI, N.; TAKAHASHI, R.; SAITO, J.; INUI, T.; ENDO, W.; SATO, R.; OKUBO, Y.; SAITSU, H.; HAGINOYA, K. **Neuroepidemiology of Porencephaly, Schizencephaly, and Hydranencephaly in Miyagi Prefecture, Japan.** *Pediatric Neurology*, [S.L.], v. 54, p. 39-42.1, 2016.

IFFLAND, P. H.; CRINO, P. B. **Focal Cortical Dysplasia: gene mutations, cell signaling, and therapeutic implications.** *Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 547-571., 2017.

JENSEN, F. E.; APPLGATE, C. D.; HOLTZMAN, D.; BELIN, T. R.; BURCHFIEL, J. L. **Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain.** *Annals Of Neurology*, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 629-637, 1991.

JI, R. R.; NACKLEY, A.; HUH, Y.; TERRANDO, N.; MAIXNER, W. **Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain.** *Anesthesiology*, [S.L.], v. 129, n. 2, p. 343-366, 2018.

JUDKINS, A. R.; MARTINEZ, D.; FERREIRA, P.; DOBYNS, W. B.; GOLDEN, J. A.. **Polymicrogyria Includes Fusion of the Molecular Layer and Decreased Neuronal Populations But Normal Cortical Laminar Organization.** *Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology*, [S.L.], v. 70, n. 6, p. 438-443., 2011.

KAWASAKI, H.; KOSUGI, I.; MEGURO, S.; IWASHITA, T. **Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection.** Pathology International, [S.L.], v. 67, n. 2, p. 72-82, 2017.

KUZNIECKY, R.; MURRO, A.; KING, D.; MORAWETZ, R.; SMITH, J.; POWERS, R.; YAGHMAI, F.; FAUGHT, E.; GALLAGHER, B.; SNEAD, O. C.. **Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations.** Neurology, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 681-681, 1993.

LARSEN, G. A.; SKJELLEGRIND, H. K.; BERG-JOHNSEN, J.; MOE, M. C.; VINJE, M. L. **Depolarization of mitochondria in isolated CA1 neurons during hypoxia, glucose deprivation and glutamate excitotoxicity.** Brain Research, [S.L.], v. 1077, n. 1, p. 153-160, 2006.

LEVENTER, R. J.; JANSEN, A.; PILZ, D. T.; STOODLEY, N.I.; MARINI, C.; DUBEAU, F.; MALONE, J.; MITCHELL, L. A.; MANDELSTAM, S.; SCHEFFER, I. E. **Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients.** Brain, [S.L.], v. 133, n. 5, p. 1415-1427, 2010.

LEVENTER, R.J.; PHELAN, E.M.; COLEMAN, L.T.; KEAN, M.J.; JACKSON, G.D.; HARVEY, A. S. **Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood.** Neurology, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 715-715, 1999.

LI, Y.-F.; THOM, M.; JACQUES, T. S. **Novel therapeutic targets in epilepsy: oxidative stress and iron metabolism.** Neuropathology And Applied Neurobiology, [S.L.], v. 46, n. 6, p. 519-521, 2020.

MENDRONE JUNIOR, A. **Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 32, no. 1, p. 7-8, 2010

MITCHELL, T. N.; FREE, S. L.; WILLIAMSON, K. A.; STEVENS, J. M.; CHURCHILL, A. J.; HANSON, I. M.; SHORVON, S. D.; MOORE, A. T.; VAN HEYNINGEN, V.; SISODIYA, S. M. **Polymicrogyria and absence of pineal gland due toPAX6 mutation.** Annals Of Neurology, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 658-663, 2003.

MIURA, C. S.; MIURA, E.; MOMBACH, A. B.; CHESKY, M. **The prevalence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants at an intensive care unit in a public hospital.** Jornal de Pediatria, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 46-50, 2006.

NOWAKOWSKI, T. J.; POLLEN, A. A.; DI LULLO, E.; SANDOVAL-ESPINOSA, C.; BERSHTEYN, M.; KRIEGSTEIN, A. R. **Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells.** Cell Stem Cell, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 591-596, 2016.

OECHMICHEN, M.; MEISSNER, C. **Cerebral Hypoxia and Ischemia: the forensic point of view.** Journal Of Forensic Sciences, [S.L.], v. 51, n. 4, p. 880-887, 2006.

OHTSUKA, Y.; TANAKA, A.; KOBAYASHI, K.; OHTA, H.; ABIRU, K.; NAKANO, K.; OKA, E. **Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria.** Brain And Development, [S.L.], v. 24, n. 8, p. 758-765, 2002.

OSAWA, T. **Development and application of oxidative stress biomarkers.** Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry, [S.L.], v. 82, n. 4, p. 564-572, 2018.

PACKARD, A. M.; MILLER, V. S.; DELGADO, M. R.. **Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features.** Neurology, [S.L.], v. 48, n. 5, p. 1427-1434, 1997.

PANG, T.; ATEFY, R.; SHEEN, V. **Malformations of Cortical Development.** The Neurologist, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 181-191, 2008.

PARRA-SAAVEDRA, M.; REEFHUIS, J.; PIRAQUIVE, J. P.; GILBOA, S. M.; BADELL, M. L.; MOORE, C. A.; MERCADO, M.; VALENCIA, D.; JAMIESON, D. J.; BELTRAN, M. **Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America.** Obstetrics & Gynecology, [S.L.], v. 130, n. 1, p. 207-212, 2017.

PASQUIER, B., M.; PÉOC'H, B. F. B.; BENSAADI, L.; PASQUIER, D.; HOFFMANN, D.; KAHANE, P.; TASSI, L.; LE BAS, J. F. **Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections.** Epileptic disorders 4, no. 2, p. 99-119, 2002.

SAKAO-SUZUKI, M.; KAWASAKI, H.; AKAMATSU, T.; MEGURO, S.; MIYAJIMA, H.; IWASHITA, T.; TSUTSUI, Y.; INOUE, N.; KOSUGI, I. **Aberrant fetal macrophage/microglial reactions to cytomegalovirus infection.** Annals Of Clinical And Translational Neurology, [S.L.], v. 1, n. 8, p. 570-588, 2014.

SANTOS, A. C.; ESCORSI-ROSSET, S.; SIMAO, G. N.; TERRA, V. C.; VELASCO, T.; NEDER, L.; SAKAMOTO, A. C.; MACHADO, H. R.. **Hemispheric dysplasia and hemimegalencephaly: imaging definitions.** Child'S Nervous System, [S.L.], v. 30, n. 11, p. 1813-1821, 2014.

SEMPLÉ, B. D.; DILL, L. K.; O'BRIEN, T. J. **Immune Challenges and Seizures: how do early life insults influence epileptogenesis?.** Frontiers In Pharmacology, [S.L.], v. 11, 2, 2020.

SPALICE, A.; PARISI, P.; MASTRANGELO, M.; LUCA, F. D>; VERROTTI, A.; IANNETTI, P. **Bilateral perysylvian polymicrogyria in Chiari I malformation.** Child'S Nervous System, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 1635-1637, 2006.

SQUIER, M.; KEELING, J. W.. **The incidence of prenatal brain injury.** Neuropathology And Applied Neurobiology, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 29-38, 1991.

STUTTERD, C. A.; LEVENTER, R. J.. **Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development.** American Journal Of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, [S.L.], v. 166, n. 2, p. 227-239, 2014.

SZABÓ, N.; HEGYI, Á.; BODA, M.; PÁNCSICS, M.; PAP, C.; ZÁGONYI, K.; ROMHÁNYI, É.; TÚRI, S.; SZTRIHA, L. **Bilateral Operculum Syndrome in Childhood.** Journal Of Child Neurology, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 544-550, 2009.

TSUTSUI, Y. **Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. Congenital Anomalies,** [S.L.], v. 49, n. 2, p. 47-55, 2009.

VAN SCHEPPINGEN, J.; IYER, A. M.; PRABOWO, A. S.; MÜHLEBNER, A.; ANINK, J. J.; SCHOLL, T.; FEUCHT, M.; JANSEN, F. E.; SPLIET, W. G.; KRSEK, P.. **Expression of microRNAs miR21, miR146a, and miR155 in tuberous sclerosis complex cortical tubers and their regulation in human astrocytes and SEGA-derived cell cultures.** Glia, [S.L.], p. 1066-1082, 2016.

VERROTTI, A.; SPALICE, A.; URSITTI, F.; PAPETTI, L.; MARIANI, R.; CASTRONOVO, A.; MASTRANGELO, M.; IANNETTI, P. **New trends in neuronal migration disorders.** European Journal Of Paediatric Neurology, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-12, 2010.

VEZZANI, A.; FRENCH, J.; BARTFAI, T.; BARAM, T. Z. **The role of inflammation in epilepsy.** Nature Reviews Neurology, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 31-40. 2010.

VIRUÉS-ORTEGA, J.; BUELA-CASAL, G.; GARRIDO, E.; ALCÁZAR, B. **Neuropsychological Functioning Associated with High-Altitude Exposure.** Neuropsychology Review, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 197-224. 2004.

WANG, L., XIN Z., YIZHOU Y., YUXIN M., DESAI W., AND XUEDONG Z.. **“Hyperglycemia induces neutrophil extracellular traps formation through an NADPH oxidase-dependent pathway in diabetic retinopathy.”** Frontiers in immunology 9 (2019): 3076.

WIECK, G.; LEVENTER, R. J.; SQUIER, W. M.; JANSEN, A.; ANDERMANN, E.; DUBEAU, F.; RAMAZZOTTI, A.; GUERRINI, R.; DOBYNS, W. B. **Periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria.** Brain, [S.L.], v. 128, n. 12, p. 2811-2821. 2005. Oxford University Press (OUP).

YONEDA, Y.; HAGINOYA, K.; KATO, M.; OSAKA, H.; YOKOCHI, K.; ARAI, H.; KAKITA, A.; YAMAMOTO, T.; OTSUKI, Y.; SHIMIZU, S. **Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: porencephaly to schizencephaly.** Annals Of Neurology, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 48-57. 2012. Wiley.

SOBRE O ORGANIZADOR

EDSON DA SILVA - Possui graduação em Fisioterapia pela Fundação Educacional de Caratinga (2001). Obteve seu título de Mestre (2007) e o de Doutor em Biologia Celular e Estrutural pela Universidade Federal de Viçosa (2013). É especialista em Educação em Diabetes pela Universidade Paulista (2017), em Tecnologias Digitais e Inovação na Educação pelo Instituto Prominas (2020) e Pós-Graduando em Games e Gamificação na Educação (2020). Realizou cursos de aperfeiçoamento em Educação em Diabetes pela ADJ Diabetes Brasil, *International Diabetes Federation* e Sociedade Brasileira de Diabetes (2018). É docente da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), desde 2006, lotado no Departamento de Ciências Básicas (DCB) da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde (FCBS). Ministra disciplinas de Anatomia Humana para diferentes cursos de graduação. No Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Ambiente atua na linha de pesquisa Educação, Saúde e Cultura. É vice-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, no qual atua nas áreas de Nutrição e Saúde Coletiva. É líder do Grupo de Estudo do Diabetes credenciado pelo CNPq no Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil. Desde 2006 desenvolve ações interdisciplinares de formação em saúde mediada pela extensão universitária, entre elas várias coordenações de projetos locais, além de projetos desenvolvidos em Operações do Projeto Rondon com atuações nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil. É membro da Sociedade Brasileira de Diabetes, membro de corpos editoriais e parecerista *ad hoc* de revistas científicas nacionais e internacionais da área de ciências biológicas, de saúde e de educação. Tem experiência na área da Saúde, atuando principalmente nos seguintes temas: Anatomia Humana; Diabetes *Mellitus*; Processos Tecnológicos Digitais e Inovação na Educação em Saúde; Educação, Saúde e Cultura. É Editor da Revista Brasileira de Extensão Universitária (RBEU) e Diretor Científico da Coleção Tecnologia e Inovação na Educação em Saúde, Editora Appris.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Água de Matali 60

Aquidauana 11, 39, 40, 41, 44, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 57

B

Bioatividade 59, 71

Bioquímica 12, 83, 98, 99, 100, 106, 107, 109, 110, 123, 141, 142, 143, 154, 156, 157

C

Caixas Longa Vida 50, 51, 53, 54, 57

Caneleiro 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137

Carboidratos 45, 99, 100, 107, 108, 110, 122, 141, 143, 144, 146, 154, 175

Ciências Biológicas 2, 9, 15, 50, 53, 99, 170, 203

Compostagem 22, 24, 25, 26, 27, 29, 30

D

Desenvolvimento Sustentável 23, 91, 113

Distocia 19, 20, 21

E

Educação Ambiental 24, 88, 90, 91, 97, 98

Ensino 11, 88, 90, 91, 97, 99, 100, 108, 109, 110, 141, 142, 143, 144, 154, 155, 156, 157

Epilepsia 10, 1, 2, 3, 5, 6, 9, 12, 13, 14, 15

Espécie Nativa 130

Esquizencefalia 2, 3, 4, 6, 7

Etnobotânica 61, 174

F

Fitorremediação 13, 118, 188, 189, 190, 197, 199

Floresta Amazônica 132, 174

G

Germinabilidade 130, 132

Glicerol Residual 11, 74

H

Hospedeiro 11, 39, 42, 43, 44

J

Jogo de cartas 12, 141, 142

K

Klebsiella oxytoca 11, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 160

M

Malformações 10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12

Monoterpenos 158, 160, 163, 166, 167, 168, 170

N

Nanotecnologia 32, 33, 34

O

Óleo de cozinha 11, 88, 89, 90, 92, 95, 96, 98

Óleo Essencial 12, 49, 158, 160, 162, 166, 167, 168, 170, 171, 182

P

Parasita 39, 44

Plantas Aquáticas 188

Plantas Medicinais 61, 71, 72, 159, 171, 174

Poliuição 11, 23, 25, 26, 84, 85, 88, 97, 120, 201

Processos fermentativos 74, 77

Q

Qualidade de água 188

R

Reciclagem 11, 24, 25, 26, 50, 51, 58, 88, 89, 97, 98

Répteis 19, 20, 21

Resíduos Sólidos 10, 22, 24, 25, 26, 29, 49, 89, 92, 95, 190

Reutilização 25, 50, 51, 57, 88, 97, 98, 113

S

Schinus terebinthifolius 12, 158, 159, 161, 170, 171, 172

Sistemas Bioeletroquímicos 111, 114

T

Tartaruga 19, 20

Tecnologias Limpas 12, 111, 112, 113

Triagem Fitoquímica 59, 62, 64

V

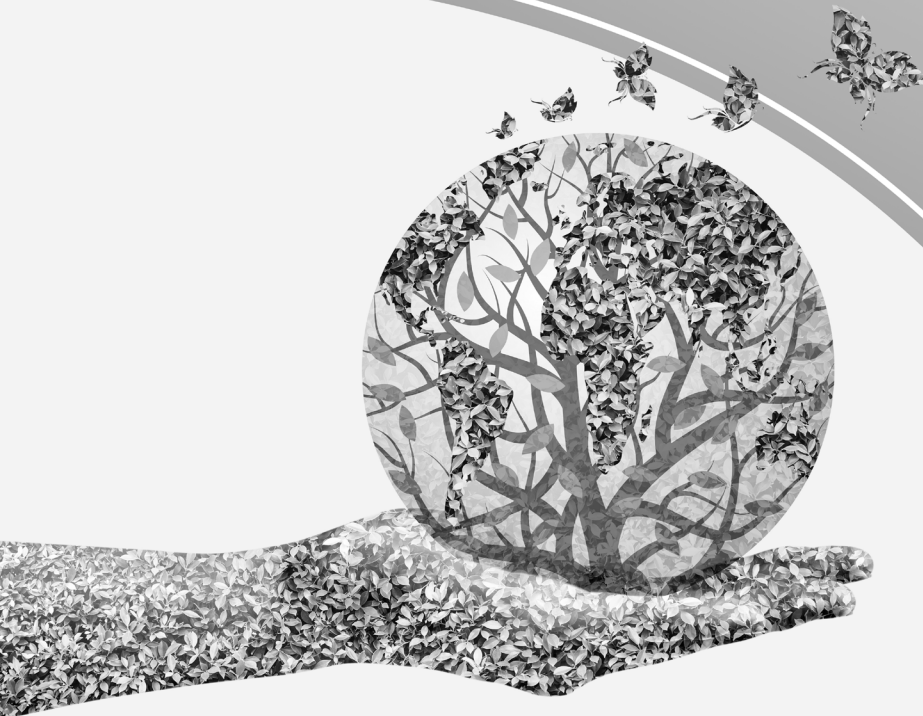
Vespas 39, 44, 45

Z

Zoológico 22, 24, 29, 30

Ciências biológicas: Realidades e virtualidades 2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Ciências biológicas: Realidades e virtualidades 2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

