

Autismo e Epilepsia: Modelos e Mecanismos

Alessandra Pereira^a, Luiz Fernando Longuim Pegoraro^b, Fernando Cendes^a

Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP

RESUMO

O autismo está associado a epilepsia em aproximadamente 30% dos casos com evidências sugerindo a mesma neurofisiopatologia. O mecanismo comum em ambas doenças ainda não está bem definido e a heterogeneidade dos sintomas clínicos nas crianças com transtorno do espectro autista e epilepsia reforça a importância de uma abordagem que inclui a investigação de etiologias biológicas através de estudos de neuroimagem, dos processos inflamatórios, de genética e neuroquímica. Aqui, iremos revisar os principais aspectos da associação entre autismo e epilepsia.

Unitermos: autismo, epilepsia, neurobiologia, neuroinflamação.

ABSTRACT

Autism and epilepsy: models and mechanisms

Autism is associated with epilepsy in early childhood in almost 30% of children with either disorder, with evidence suggesting the same neurophysiopathology. The common mechanism in both diseases is not well defined and the heterogeneity of clinical symptoms in children with autism spectrum disorder (ASD) and epilepsy highlights the importance of a comprehensive assessment that includes investigation of underlying biological etiologies through neuroimaging, inflammatory, genetic and neurochemistry studies. Here, we review the main aspects of this association between autism and epilepsy.

Keywords: autism, epilepsy, neurobiology, neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

O autismo é um transtorno do desenvolvimento caracterizado por prejuízos na comunicação verbal e não verbal, déficits qualitativos de interação social e repertório restrito de atividades e interesses, presentes antes dos 3 anos de idade.¹ Na próxima edição do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5) que será publicada em 2013, o autismo será representado por apenas uma única categoria: os Transtornos do Espectro Autista (TEA). Nesta nova classificação, os déficits de interação social e de

comunicação pertencerão a um único critério. Isto porque os déficits de comunicação e interação social são inseparáveis e mais precisamente considerados como um único conjunto de sintomas. O segundo critério consiste em interesses restritos e repetitivos exibidos por pelo menos dois dos seguintes: comportamentos motores ou verbais estereotipados, ou comportamentos sensoriais incomuns; e aderência excessiva às rotinas e padrões de comportamento ritualizados e restritos.²

Na ausência de um marcador biológico o diagnóstico permanece clínico e a suspeita diagnóstica precoce possibilita uma adequada intervenção.³

^a Laboratório de Neuroimagem, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

^b Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

Received September 01, 2012; accepted September 28, 2012.

A prevalência vem aumentando nas últimas décadas e dados recentes estimam que 1 em cada 88 crianças apresentem o transtorno do espectro autista,⁴ que além das características acima mencionadas pode vir acompanhado por resposta alterada a estímulos sensoriais, agressividade, déficits cognitivos, atraso do desenvolvimento motor e especialmente epilepsia.

Este espectro de apresentações sugere uma heterogeneidade neurobiológica e várias teorias surgiram na tentativa de esclarecer os fatores de risco e mecanismos associados. Apesar de diversas alterações terem sido associadas ao autismo, anormalidades inflamatórias, neuroquímicas e de hipoperfusão neural parecem ser as mais consistentes.^{5,6}

É interessante observar que desde a primeira descrição de Kanner, em 1943, a associação entre transtorno do espectro autista e epilepsia já havia sido descrita.⁷

Aproximadamente 30% das crianças com autismo desenvolvem crises epiléticas ou alterações eletroencefalográficas sem, no entanto, apresentar patologia de base específica, permanecendo indefinido se as crises epiléticas ou as alterações encontradas são causa ou comorbidade.⁸

O autismo e a epilepsia podem ocorrer juntos por razões diferentes. Há crianças que podem apresentar epilepsia e autismo por terem herdado ambas as condições; outras podem ter desenvolvido a epilepsia como consequência de uma patologia cerebral comum, como a rubéola congênita ou a síndrome do X-Frágil; e há aquelas que em que o autismo seria decorrente de um processo epilético que interfere no funcionamento de redes específicas atreladas a comunicação e ao comportamento social, como por exemplo, o sistema límbico.⁹

Estudos sugerem uma distribuição bimodal quanto ao risco de epilepsia, com o primeiro pico ocorrendo no primeiro ano de vida e o segundo após os 10 anos.¹⁰ A epilepsia pode ter início antes do desenvolvimento da linguagem ou a linguagem pode sofrer regressão após o início das crises epiléticas como ocorre na Síndrome de Landau Kleffner, por exemplo.^{11,12}

A questão é quais são os indícios que nos fazem acreditar que crises epiléticas recorrentes ou uma atividade elétrica anormal sejam responsáveis por alterações cognitivas, comportamentais ou de linguagem e qual o mecanismo em comum envolvido nestas duas patologias.

NEUROBIOLOGIA DO AUTISMO

Apesar da evidência epidemiológica de que uma disfunção cerebral esteja presente no autismo os primeiros estudos de neuroimagem não foram capazes de reproduzir esta suspeita de forma localizada ou consistente. Investigações mais recentes, incluindo ressonância magnética com volumetria, demonstraram alterações princi-

palmente no que se refere a volume cerebral sugerindo que determinadas áreas, como giro cingulado, caudado, cerebelo, giro fusiforme, giro frontal superior e inferior, giro temporal superior, tálamo, ínsula e cortex occipital apresentam aumento de substância cinzenta e redução de substância branca o que pode explicar o prejuízo da conectividade entre as diferentes regiões.^{13,14}

A novidade surgiu com o advento de técnicas funcionais como tomografia com emissão de pósitron (PET), SPECT e ressonância magnética funcional que têm permitido estudar as disfunções corticais presentes nas crianças com autismo.¹⁵

Em 1995, Zilbovicius e colaboradores relataram uma hipoperfusão frontal transitória nas crianças com autismo entre 2 e 4 anos de idade sugerindo um amadurecimento metabólico tardio nestas crianças quando comparadas a crianças mais velhas. Mais recentemente, outros grupos, através de estudos de PET ou SPECT, identificaram hipoperfusão da região temporal, incluindo giro temporal superior e sulco temporal superior. Estes achados sugerem uma conexão entre disfunção do lobo temporal, autismo e patologias do lobo temporal, como epilepsia,^{6,16,17} com desorganização das redes corticais.¹⁵ Isso foi observado, por exemplo, nas crianças com Síndrome de West e espasmos infantis no qual o hipometabolismo temporal bilateral precoce está fortemente relacionado ao posterior surgimento de sintomas de autismo, bem como nas crianças com esclerose tuberosa em que há uma íntima relação entre tuberos localizados no lobo temporal, crises epiléticas e transtorno autista.¹⁸⁻²⁰

A gravidade, impacto e a variedade de sintomas associados ao autismo ou a determinadas síndromes epiléticas refletem anormalidades tanto estruturais quanto funcionais bem como disfunções focais ou globais da rede neuronal.¹²

AUTISMO, EPILEPSIA E NEUROINFLAMAÇÃO

Durante décadas acreditou-se que não havia processo inflamatório no autismo já que não se identificavam evidências de inflamação ou gliose e as imagens de ressonância eram normais. Mais recentemente, porém, Vargas e colaboradores através de técnicas de imunohistoquímica e ELISA conseguiram demonstrar neuroinflamação no cérebro e líquido céfalo-raquidiano de indivíduos com autismo.^{21,22} O processo inflamatório que ocorre no cérebro destes pacientes parece refletir o envolvimento inato do sistema nervoso central mas não do sistema imune adaptativo, uma vez que inclui ativação de microglia e astroglia mas não de linfócitos, enquanto o perfil de citocinas apresenta elevação as custas de proteína quimioatraente a macrófagos-1 (MCP-1) e fator de crescimento tumoral- β 1. Os achados indicam que as reações neuroimunes desempenham um papel patogênico

em uma proporção de pacientes com autismo, e é provável que as anormalidades metabólicas de inflamação e estresse oxidativo estejam relacionadas às alterações de estrutura e função encontradas nestes pacientes.^{21,23} Uma outra possibilidade é que a neuroinflamação e o estresse oxidativo associado possam levar a excitotoxicidade causando ativação cortical e aumento da atividade neuronal.²¹

Em 2009, Li e colaboradores também determinaram a atividade imunológica do cérebro de autistas e os resultados foram semelhantes ao de Vargas com aumento das citocinas pro-inflamatórias (fator de crescimento tumoral α , IL-6 e GM-CSF) no cérebro de pacientes com transtorno do espectro autista. O papel do fator de crescimento tumoral α como agente neuromodulatório tem sido descrito no processo de desenvolvimento cerebral e pode estar envolvido na modulação da transmissão glutamínica. O excesso de TNF- α provoca efeitos excitotóxicos nos receptores NMDA, levando à ativação microglial e estas alterações são as mesmas encontradas em modelos de inflamação indutores de atividade epiléptica.^{24,25}

A ROTA METABÓLICA NO AUTISMO E EPILEPSIA

Vários defeitos metabólicos têm sido associados a sintomas autistas e epilepsia, com uma prevalência mais elevada do que a encontrada na população geral e incluem: fenilcetonúria, deficiência de adenilsuccinase, deficiência de creatina, deficiência de biotinidase e forma infantil de lipofuscinose ceróide, principalmente.²⁶

Fenilcetonúria

É um dos transtornos mais prevalentes do metabolismo dos aminoácidos e a possibilidade diagnóstica precoce através de testes de triagem neonatal permitiu tratamento preventivo através de dieta.²⁷ Nas crianças sem tratamento, a hiperfenilalanina pode causar redução de mielina, perda neuronal e redução das conexões interneuronais e de densidade de neurotransmissores levando ao surgimento de crises epiléticas e sintomas de autismo clássico.²⁸

Deficiência de creatina

A deficiência de creatina é uma desordem rara, descrita pela primeira vez em 1994.²⁹

Duas enzimas são necessárias para a síntese de creatina: arginina glicina amidinotransferase (AGAT) e guanidinoacetato metiltransferase (GAMT).³⁰

A creatina atua de maneira diferenciada no Sistema Nervoso Central e está envolvida na atividade da Na⁺/K⁺ ATPase, na liberação de neurotransmissores, na homeostase de Ca⁺⁺ e na manutenção dos potenciais de membrana além de sua função no processo de alongamento dendrítico e axonal.^{31,32}

As síndromes de deficiência de creatina podem ser consequência de distúrbio da síntese da creatina (AGAT ou GAMT) ou por defeito na proteína transportadora (SLC6A8) e a deficiência pode ser demonstrada por ressonância magnética de encéfalo com espectroscopia.³³

A deficiência de GAMT inclui um fenótipo mais complexo onde aparecem os quadros de epilepsia refratária e sintomas autistas, provavelmente secundários a ação tóxica do acúmulo de guanidinoacetato que age sobre os receptores GABA.^{32,34,35}

Deficiência de adenilsuccinase

Aproximadamente metade dos pacientes apresenta características autísticas como incapacidade para manter contato visual, comportamento repetitivo e estereotipado, agitação e autoagressão. O eletroencefalograma pode ser normal no início com surgimento posterior de alterações e crises epiléticas. Estudos experimentais demonstraram que a infusão de succinilaminoimidazol carboxamida ribosídeo provoca dano neuronal em regiões específicas do hipocampo causando deformidade. A alteração na forma do hipocampo em crianças com transtorno do espectro autista é similar ao padrão encontrado em paciente com epilepsia de lobo temporal mesial.³⁶

O PAPEL DOS NEUROTRANSMISSORES

Serotonina

As anormalidades serotoninérgicas estão presentes tanto no autismo quanto na epilepsia e esta associação pode fornecer mais uma pista para os mecanismos que se sobrepõem nas duas condições. A serotonina desempenha um importante papel neurotrófico durante o desenvolvimento cerebral precoce e evidências sugerem que as alterações no metabolismo ou transporte de serotonina (ou triptofano) no período pré natal e durante o desenvolvimento pós natal precoce possam levar a modificações na conectividade talamocortical e intracortical a qual resulta em uma predisposição à epilepsia e autismo.³⁷⁻⁴²

Dopamina

A dopamina é uma catecolamina sintetizada a partir da tirosina. O interesse no papel da dopamina, no autismo, surgiu com a observação que alguns bloqueadores dopaminérgico (antipsicóticos) são eficazes no tratamento de certos aspectos do transtorno, como hiperatividade, estereotípias e auto agressão e os estudos em animais confirmaram que as estereotípias e hiperatividade podem ser induzidas a partir de uma aumento no funcionamento dopaminérgico.⁴³

Recentemente tem havido um maior interesse pelo papel da dopamina também na patofisiologia das epilepsias com vários relatos de alterações na neurotransmissão

dopaminérgica em modelos animais de epilepsia principalmente àquelas relacionadas a densidade de receptores da dopamina no hipocampo.⁴⁴ Enquanto se acredita que o desequilíbrio no sistema glutamato-GABA (ácido gamaaminobutírico) seja a base da epilepsia, a dopamina influenciaria a expressão das crises.^{45,46} Apesar disso, o impacto da dopamina no início das crises, progressão da doença e sobre o desenvolvimento ainda é pouco compreendido e alguns estudos sugerem que as alterações no sistema dopaminérgico, encontradas em pacientes com epilepsia, seriam o resultado da atividade epiléptica recorrente e poderiam explicar a fisiopatologia das epilepsias e suas comorbidades (autismo, ansiedade e depressão).^{47,48}

CONCLUSÃO

A frequência de epilepsia em crianças com autismo é elevada bem como é comum observarmos regressão autística em síndrome epilépticas mesmo na ausência de crises clínicas.

A convergência de achados e modelos sugere uma sobreposição significativa entre autismo e epilepsia. A diversidade de apresentações das duas síndromes dificulta a identificação de um único mecanismo e é provável que a combinação de diferentes fatores esteja envolvida.

Esta breve revisão destacou os principais achados da última década na tentativa de explicar a íntima associação entre autismo e epilepsia. O desafio em identificar o mecanismo causa-efeito persiste e pesquisas futuras devem ser direcionadas para esta questão.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders revised (DSM-IV-TR). Washington, DC 2000.
2. American Psychiatric Publishing. DSM-V development. Washington, DC: APA; 2010. Available at: <<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid594>>. Accessed December 14, 2012.; 2010.
3. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autism and pervasive developmental disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Apr;80(2 Suppl):S83-94.
4. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2009 Dec 18;58(10):1-20.
5. Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ. Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission tomography: comparison with findings on magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med*. 1999 Mar;26(3):253-9.
6. Yang WH, Jing J, Xiu LJ, Cheng MH, Wang X, Bao P, et al. Regional cerebral blood flow in children with autism spectrum disorders: a quantitative mTc-ECD brain SPECT study with statistical parametric mapping evaluation. *Chin Med J (Engl)*. 2011 May;124(9):1362-6.
7. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-50.
8. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*. 2005 Dec;7(4):652-6.

9. Deonna T, Prelaz-Girod AC, Mayor-Dubois C, Roulet-Perez E. Sign language in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:77-82.
10. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002 Oct;1(6):352-8.
11. Massa R, de Saint-Martin A, Hirsch E, Marescaux C, Motte J, Seegmuller C, et al. Landau-Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sept;111 Suppl 2:S87-93.
12. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it? *Epilepsy Curr*. 2006 July-Aug;6(4):107-11.
13. Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarrondo P, Li LM, et al. Gray and white matter imbalance--typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Dev*. 2008 June;30(6):396-401.
14. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*. 2005 Apr;15(2):225-30.
15. Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol*. 2002 Jan;32(1):1-7.
16. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*. 2000 Sept;123 (Pt 9):1838-44.
17. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 2000 Dec;157(12):1988-93.
18. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*. 2002 June;125 (Pt 6):1247-55.
19. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1996 May;39(5):643-9.
20. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. Mar 15;76(11):981-7.
21. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*. 2005 Dec;17(6):485-95.
22. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57(1):67-81.
23. Herbert MR. Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality. *Neuroscientist*. 2005 Oct;11(5):417-40.
24. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*. 2009 Feb 15;207(1-2):111-6.
25. Pickering M, Cumiskey D, O'Connor JJ. Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp Physiol*. 2005 Sept;90(5):663-70.
26. Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol*. 2008 Mar;23(3):307-14.
27. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord*. 2003 Apr;33(2):201-4.
28. Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct;159 Suppl 2:S102-6.
29. Stockler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Reuquart M, et al. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res*. 1994 Sept;36(3):409-13.
30. Longo N, Ardon O, Vanzo R, Schwartz E, Pasquali M. Disorders of creatine transport and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Feb 15;157(1):72-8.
31. Braissant O, Henry H. AGAT, GAMT and SLC6A8 distribution in the central nervous system, in relation to creatine deficiency syndromes: a review. *J Inher Metab Dis*. 2008 Apr;31(2):230-9.
32. Schulze A. Creatine deficiency syndromes. *Mol Cell Biochem*. 2003 Feb;244(1-2):143-50.
33. Stockler S, Schutz PW, Salomons GS. Cerebral creatine deficiency syndromes: clinical aspects, treatment and pathophysiology. *Subcell Biochem*. 2007;46:149-66.

34. Almeida LS, Salomons GS, Hogenboom F, Jakobs C, Schoffemeer AN. Exocytotic release of creatine in rat brain. *Synapse*. 2006 Aug;60(2):118-23.
35. Neu A, Neuhoff H, Trube G, Fehr S, Ullrich K, Roeper J, et al. Activation of GABA(A) receptors by guanidinoacetate: a novel pathophysiological mechanism. *Neurobiol Dis*. 2002 Nov;11(2):298-307.
36. Dager SR, Wang L, Friedman SD, Shaw DW, Constantino JN, Artru AA, et al. Shape mapping of the hippocampus in young children with autism spectrum disorder. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Apr;28(4):672-7.
37. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Brown C. Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *J Child Neurol*. 2002 Sept;17(9):692-5.
38. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):428-32.
39. Chugani DC. Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(2):112-6.
40. Fatemi SH, Stary JM, Halt AR, Realmuto GR. Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum. *J Autism Dev Disord*. 2001 Dec;31(6):529-35.
41. Janusonis S, Gluncic V, Rakic P. Early serotonergic projections to Cajal-Retzius cells: relevance for cortical development. *J Neurosci*. 2004 Feb 18;24(7):1652-9.
42. Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG, et al. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):749-56.
43. Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2006 May-June;27(3):254-89.
44. Mendes de Freitas R, Aguiar LM, Vasconcelos SM, Sousa FC, Viana GS, Fonteles MM. Modifications in muscarinic, dopaminergic and serotonergic receptors concentrations in the hippocampus and striatum of epileptic rats. *Life Sci*. 2005 Dec 5;78(3):253-8.
45. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J Neurochem*. 2004 May;89(4):834-43.
46. Hablitz JJ. Regulation of circuits and excitability: implications for epileptogenesis. *Epilepsy Curr*. 2004 July-Aug;4(4):151-3.
47. Rocha L, Alonso-Vanegas M, Villeda-Hernandez J, Mujica M, Cisneros-Franco JM, Lopez-Gomez M, et al. Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan;45(1):499-507.
48. Werhahn KJ, Landvogt C, Klimpe S, Buchholz HG, Yakushev I, Siessmeier T, et al. Decreased dopamine D2/D3-receptor binding in temporal lobe epilepsy: an [18F]fallypride PET study. *Epilepsia*. 2006 Aug;47(8):1392-6.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

Endereço para correspondência:

Alessandra Pereira
 Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia
 Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
 CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil
 E-mail: <ampereirabr@yahoo.com.br>