



UFRPE

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ÔMEGA-3 E SUA INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE
RATOS WISTAR JOVENS**

MIRELLA CLAUDINO OLIVEIRA SILVA

RECIFE

2020

MIRELLA CLAUDINO OLIVEIRA SILVA

**ÔMEGA-3 E SUA INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE
RATOS WISTAR JOVENS**

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas - UFRPE como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Jeine Emanuele Santos da Silva.

RECIFE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S586 Silva, Mirella Claudino Oliveira
 Ômega-3 e sua Interferência na Atividade Elétrica Cortical de Ratos Wistar Jovens / Mirella
 Claudino Oliveira Silva. - 2020.
 41 f. : il.
- Orientadora: Jeine Emanuele Santos da Silva.
 Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
 Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2020.
1. Atividade cerebral. 2. Métodos matemáticos. 3. Ômega-3. I. Silva, Jeine Emanuele Santos da, orient.
II. Título

CDD 574

MIRELLA CLAUDINO OLIVEIRA SILVA

**ÔMEGA-3 E SUA INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE
RATOS WISTAR JOVENS**

Comissão Avaliadora:

Prof^a Dr^a Jeine Emanuele Santos da Silva

UFRPE - DMFA

Orientadora

Dr^a Kamila Gaudêncio da Silva Sales

Instituto Aggeu Magalhães FIOCRUZ/PE - Departamento Imunologia

Titular

Dr^a Danielle Dutra Pereira

UFPE – Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Titular

Prof^o MSc^o Robson Lima Pereira do Nascimento

IFPE - Campus Ipojuca

Suplente

RECIFE

2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por nunca ter me abandonado nos momentos difíceis.

Aos meus pais Marcos José da Silva e Marilene Oliveira Silva, que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória, obrigada por serem os primeiros a acreditarem em mim. A minha tia Dida que sempre me apoio incondicionalmente. A os meus familiares.

Ao amor da minha vida meu filho Yan Miguel, que sempre me motiva a ser uma pessoa melhor.

A Ruralinda e a todos os meus professores do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, pela excelência no ensino e permitindo assim vivenciar como a biologia, e a profissão de um docente e pesquisador é maravilhosa.

Agradeço especialmente, à minha orientadora e grande amiga Prof^a Jeine Silva, que aceitou conduzir o meu trabalho de pesquisa, sempre com muita paciência em ensinar e tirar minhas dúvidas.

Ao Prof. Romildo Nogueira por quem tenho enorme carinho e admiração.

Aos meus amigos Tatiana, Ivson, Fausta, Fernanda e Pedrinho, pelos momentos felizes e descontração e por todo apoio durante a graduação. Aos colegas de laboratório, principalmente aos mais próximos: Maria, Felipe, Eva, Hanna, Raldney, em especial ao meu amigo Bruno Lindoso que sempre me ajudou prontamente, principalmente nos últimos meses onde me deu muito apoio, atenção, carinho e um ombro pra chorar, muito obrigada mesmo S2.

A todos que em algum momento da minha vida contribuíram para minha formação e para que esse momento acontecesse. Obrigada!

Dedico esse trabalho aos meus pais e minha família, por sempre terem acreditado em mim e por todo amor e apoio concedido.

**Você nunca sabe que resultados virão da sua ação.
Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. Sistema Nervoso	3
2.2. O Cérebro.....	4
2.3. Ácidos Graxos: classificação e importância	5
2.4. Atividade Elétrica Cerebral.....	7
2.5. O Eletrocorticograma (ECoG)	8
2.6. Métodos de análise de sinais complexos	10
3. OBJETIVOS	11
3.1. Geral.....	11
3.2. Específicos	11
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4.1. Aspectos éticos.....	12
4.2. Delineamento experimental.....	12
4.3. Implante de eletrodos	13
4.4. Registro da atividade elétrica cortical.....	13
4.5. Complexidade de Lempel-Ziv.....	14
4.6. Análise de flutuação destendenciada	15
4.7. Análise estatística	17
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
6. CONCLUSÃO.....	22
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido Araquidônico
AG	Ácidos Graxos
AGE	Ácidos Graxos Essenciais
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGPIs	Ácidos Graxos Poli-insaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
ALA	Ácido Alfa Linolênico
CLZ	Complexidade de Lempel-Ziv
DFA	Análise de Flutuação Destendenciada
DHA	Ácido Docosaheptaenóico
ECoG	Eletrocorticograma
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
LA	Ácidos Linoleico
PA	Potenciais de Ação
PPS	Potenciais Pós-Sinápticos
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
ω -3	Ômega-3

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Ilustração das células nervosas (Santos, 2014).....	3
Figura 2 - Anatomia cerebral vista lateral e superior (Batista, 2020).....	4
Figura 3 - AGPIs da classe ômega- 3 (Peixoto, 2018)	6
Figura 4 - Exemplo de registro da atividade elétrica cerebral por ondas (Lima, 2020)	9
Figura 5 - Procedimento cirúrgico para implante de eletrodos na região da cabeça.	13
Figura 6 - Exemplo de registro bruto da atividade elétrica cortical em rato durante exploração espacial utilizando o software DATAQ (EMG System). Escala: 0,0600..	13
Figura 7 - Fluxograma para tratamento de um registro eletrofisiológico e obtenção da análise de flutuação destendenciada (DF). (A) Série temporal original. Retirado de um sinal $1/f$ amostrado em 5 Hz com uma duração de 100 s. (B) A soma cumulativa do sinal original mostra grandes flutuações em relação à média. (C) Para cada tamanho de janela observado, remova a tendência linear do sinal e, em seguida, calcule a flutuação. Dois tamanhos de janela de exemplo mostrados com sinal mostrado como linha sólida e sinal sem tendência mostrado como linha pontilhada. (D) Plote a flutuação média por tamanho de janela em relação ao tamanho da janela em eixos logarítmicos. O expoente DFA é a inclinação da linha de melhor ajuste ($\alpha = 1$) (Traduzido de Hardstone et al., 2012).....	15
Tabela 1 - Densidade de força espectral média das ondas delta, teta, alfa e beta de ratos Wistar jovens suplementados (tratado) ou não (controle) com ômega-3	19
Tabela 2 - Valores do parâmetro α -DFA ($M \pm DP$) obtidos para o registro total e diferentes ondas cerebrais do ECoG de ratos Wistar jovens suplementados (Tratado) ou não (Controle) com ômega-3.....	21

RESUMO

Os efeitos dos ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) sobre a atividade cerebral tem sido avaliado. Esses graxos poli-insaturados (AGPIs) ômega 3 atuam protegendo os neurônios e têm propriedades anti-amiloide, antioxidante, anti-inflamatória e anti aterogênica. Diante do exposto, a presente pesquisa buscou verificar se o ômega-3 exerce efeitos sobre a atividade elétrica cerebral de ratos Wistar jovens suplementados durante 50 dias. O registro da do eletrocorticograma (ECoG) foi submetido a análises matemáticas não lineares, com obtenção da densidade espectral das ondas presentes no ECoG, do índice da complexidade de Lempel-Ziv (CLZ) e do expoente alfa da análise de flutuação sem tendência (DFA). Por meio dos dados obtidos, observou-se que a suplementação com ômega-3 promoveu uma modificação no padrão da atividade cerebral dos animais. A densidade espectral foi maior para as ondas lentas em ambos os grupos experimentais, com característica de auto similaridade nestes, avaliada pelo método da CLZ. Tanto o registro total quanto o ritmo delta apresentaram correlação de longo alcance persistente, enquanto os demais ritmos apresentaram correlação do tipo anti persistente, com diferença significativa para a onda teta no período avaliado.

Palavras-chave: Atividade cerebral, Métodos matemáticos, Ômega-3

ABSTRACT

The effects of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acids (DHA) on brain activity have been evaluated. These omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) act to protect neurons and have anti-amyloid, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-atherogenic properties. Because of the above, the present research sought to verify whether omega-3 had effects on the brain electrical activity of young Wistar rats supplemented for 50 days. The electrocorticogram (ECoG) record was subjected to non-linear mathematical analysis, obtaining the spectral density of the waves present in the ECoG, the Lempel-Ziv complexity index (CLZ), and the alpha exponent of the trendless fluctuation analysis (DFA). The data obtained indicate that supplementation with omega-3 promoted a change in the pattern of brain activity of the animals. The spectral density was higher for slow waves in both experimental groups, with a characteristic of self-similarity in these groups, assessed by the CLZ method. Both the total register and the delta rhythm showed a persistent long-range correlation. On the other hand, theta, alpha, and beta rhythms showed a correlation of the anti-persistent type, with a significant difference for the θ wave in the evaluated period.

Keyword: Brain activity, Mathematical methods, Omega-3

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem havido grande interesse por parte da comunidade científica sobre os ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) da classe ômega 3, principalmente os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA), encontrados em vegetais e óleos de peixes que têm como componente de sua dieta algas ricas nesta família de AGPIs (CRUPI; MARINO; CUZZOCREA, 2013). Uma série de estudos de revisão discutiram os efeitos complementares e divergentes dos diferentes PUFA's ômega-3, tanto no nível fundamental em termos de sinalização e função celular como também em doenças como câncer, resistência à insulina e doenças cardiovasculares (DYALL, 2015).

Esses AGPIs apresentam grande importância devido sua capacidade de se transformar em substâncias biologicamente mais ativas (com funções especiais no equilíbrio homeostático) e em componente estrutural das membranas celulares, em especial do tecido nervoso (SALDANHA e GONZALEZ, 2012), visto que, os fosfolípidios compostos por esse ácido graxo têm uma importante função na tradução dos sinais nervosos, na integridade da membrana celular e na sua fluidez (VAZ, 2014). Eles atuam protegendo os neurônios, e têm propriedades antiamilóide, antioxidantes, anti-inflamatória e antiestrogênicas (CRUPI; MARINO; CUZZOCREA, 2013), considerados esses AGPIs, essencial para a função e estrutura normal do cérebro (VAZ, 2014).

Esta complexa estrutura é formada por uma rede de células extremamente especializadas, com cerca de 100 bilhões de neurônios os quais estão conectados de forma individual a cerca de 10.000 outros neurônios, por meio de sinapses (BERNARDI, 1999), as quais são responsáveis pela comunicação neural, enviando e recebendo informações para que cada neurônio cumpra seu papel no organismo (NETO, 2016). Eletro fisiologicamente, esse processo de comunicação neuronal resulta em impulsos nervosos que geram a atividade elétrica observada no tecido cerebral.

A atividade elétrica desta complexa estrutura pode ser avaliada por meio do registro do eletrocorticograma (ECoG), técnica invasiva que envolve a medição de sinais elétricos utilizando eletrodos que são implantados subduralmente à superfície

do cérebro e fornece a dinâmica espaço-temporal de curta duração ($<1\text{cm}/<1\text{ms}$) (HILLS et al., 2012). Por meio do ECoG, é possível aplicar métodos de análise linear e não linear e assim parametrizar o comportamento dessa atividade eletrofisiológica.

Em razão da natureza não-linear do ECoG, métodos de dinâmica não-linear foram propostos para descrever os processos caóticos, os quais guardam algumas características peculiares, como o sistema nervoso (SAVI, 2006). Na atividade elétrica cerebral, como em qualquer sistema fisiológico, a capacidade de auto regulação é que define a regra do caos (SILVA, 2018). Esses processos dinâmicos podem ser analisados por técnicas baseadas na análise direta da série temporal (MACIVER; BLAND, 2014; VARGHESE et al., 2014), e podem auxiliar na compreensão de aspectos importantes a dinâmica da atividade elétrica cerebral (SILVA, 2018).

Com base no exposto, esse trabalho buscou analisar, por meio de métodos matemáticos, o efeito do ômega-3 e a sua influência sobre possíveis alterações na dinâmica da atividade elétrica cerebral de ratos Wistar jovens.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Sistema Nervoso

Estruturalmente, o sistema nervoso (SN) pode ser subdividido em Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC é constituído por células altamente diferenciadas denominadas de neurônios, que se interconectam formando uma complexa rede neuronal e por células da neuroglia ou glia (SIMÕES et al, 2015), enquanto o SNP é uma estrutura complexa localizada fora do encéfalo e da medula espinhal, tendo como função primordial conectar o restante do corpo ao SNC, sendo formado por feixes de fibras nervosas responsáveis pela transmissão de impulsos nervosos, além de gânglios, aglomerados de neurônios distribuídos pelo corpo (CRESPI et al, 2020), como ilustrado na Fig.1.

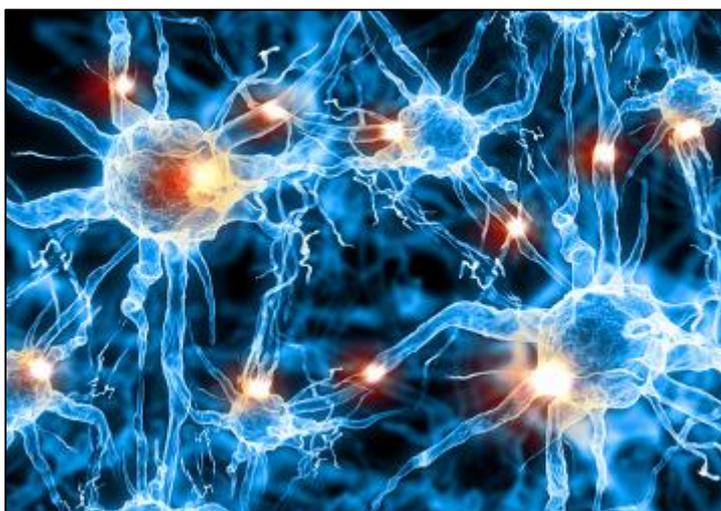


Figura 1 - Ilustração das células nervosas (Santos, 2014)

O SN é uma rede complexa e muito organizada de bilhões de neurônios, sendo o mais complexo sistema no corpo humano; é composto principalmente pelo encéfalo, a medula espinhal, gânglios e os nervos cranianos e espinais (TORTORA e DERRICKSON, 2016). Nele existem três tipos de células gliais: astrócitos, oligodendrócitos e micróglia (ROQUE, 2020).

Estima-se que o número de células gliais no cérebro seja aproximadamente três vezes maior que o número de neurônios. Ainda se conhece pouco sobre o papel da glia no processamento de informação cerebral. Acredita-se que o principal papel desta última esteja relacionado à manutenção das concentrações iônicas no meio intercelular e à modulação da taxa de propagação de sinais nervosos e da ação

sináptica (ROQUÉ, 2020), influenciando assim a atividade global do cérebro, resultando no seu bom funcionamento individual e coletivo (BEAR, 2017).

Já os neurônios são considerados as unidades estruturais fundamentais do SN, pois possuem a capacidade de gerar e transmitir sinais elétricos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). Tais sinais interagem de maneira complexa para a manutenção da homeostase em respostas a determinados estímulos (GUYTON; HALL, 2017).

2.2. O Cérebro

O cérebro é o órgão mais desenvolvido do encéfalo e é responsável pelo recebimento, processamento e resposta aos estímulos do próprio organismo ou do meio ambiente (GUYTON; HALL, 2017). Ele é formado por hemisférios indicado na fig. 2, que apresentam superfície enrugada. Por sua vez, são repletos de giros e sulcos, constituídos de uma fina camada externa de substância cinzenta, cuja a espessura corresponde a 6 mm - o córtex cerebral, compostos de corpos celulares de neurônios e responsável por funções neuronais e psíquicas mais complexas (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2015).

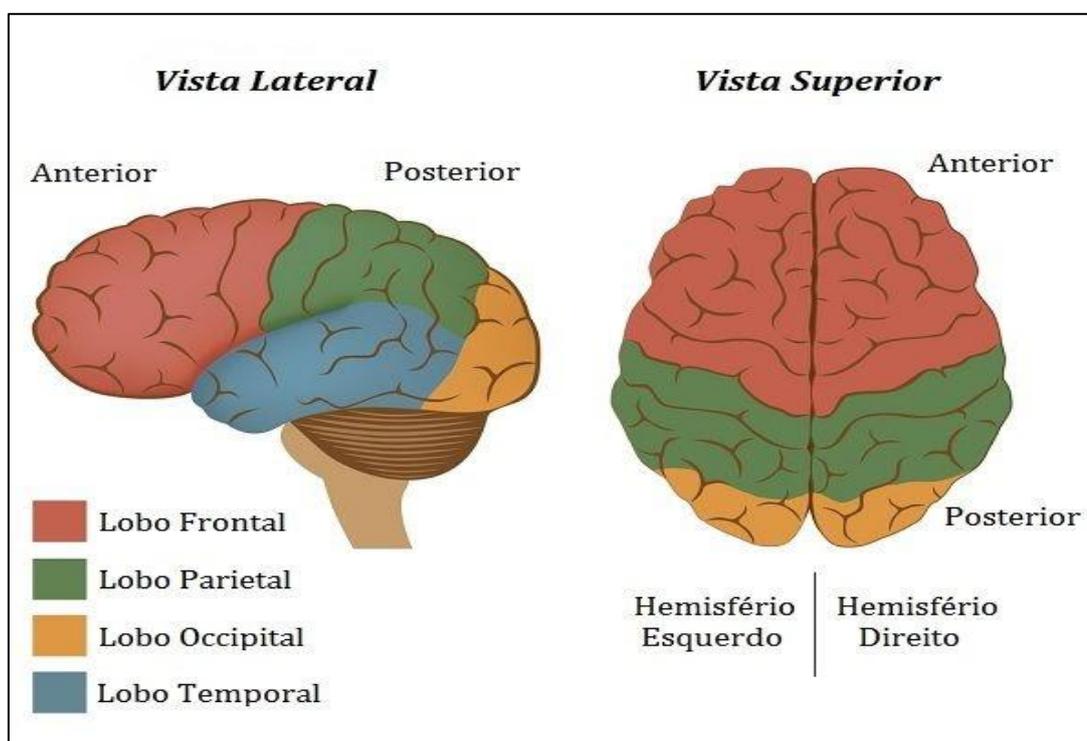


Figura 2 - Anatomia cerebral vista lateral e superior (Batista, 2020)

O córtex é considerado uma das estruturas mais complexas do corpo humano, devido à sua organização e intrincada conectividade celular (LANDEIRA, 2017), é localizado, nas partes mais interiores do cérebro abrigados aos núcleos basais, que trabalham simultaneamente ao em alguns funções neuronais (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

O cérebro é rico em lipídios (cerca de 60% do total). Estes últimos podem ser das mais diferentes classes, como esteroides e fosfolipídios, que por sua vez, estão diretamente associados à morfofisiológica do primeiro (ELSHERBINY; EMARA; GOBOUT, 2013; NOGUEIRA et al., 2019). Os fosfolipídios são moléculas anfipáticas que possuem um grupamento fosfato (polar) e duas caudas hidrofóbicas constituídas de cadeias de ácidos graxos (AG) (ROS et al., 2015) e desempenham funções vitais na homeostase metabólica, servindo como precursores de moléculas de sinalização, fonte de energia e constituintes de membranas e lipídios funcionais (IMAMURA et al., 2017).

2.3. Ácidos Graxos: classificação e importância

Os AG constituem cerca de 50% da massa total das membranas neurais (GUYTON et al., 2006; OWADA, 2008), enquanto na bainha de mielina esse percentual é de aproximadamente 70% (ELSHERBINY; EMARA; GOBOUT, 2013). De acordo com a presença e a quantidade de duplas ligações ao longo da cadeia carbônica, esses AG podem ser classificados como saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI), ou ainda poli-insaturados (AGPI). Os AGS não apresentam duplas ligações, os AGM apresentam uma dupla ligação e os AGPI apresentam duas ou mais duplas ligações. Os AGS e AGMI podem ser sintetizados nos tecidos humanos, enquanto os AGPI, como o ácido linoleico (AL), da série ômega-6 (ω -6) e o ácido alfa-linolênico (ALA), ômega-3 (ω -3) constituem ácidos graxos essenciais e devem ser obtidos por meio da dieta (SILVA; MURA, 2013), esses AGPIs estão apresentados na (Fig. 3).

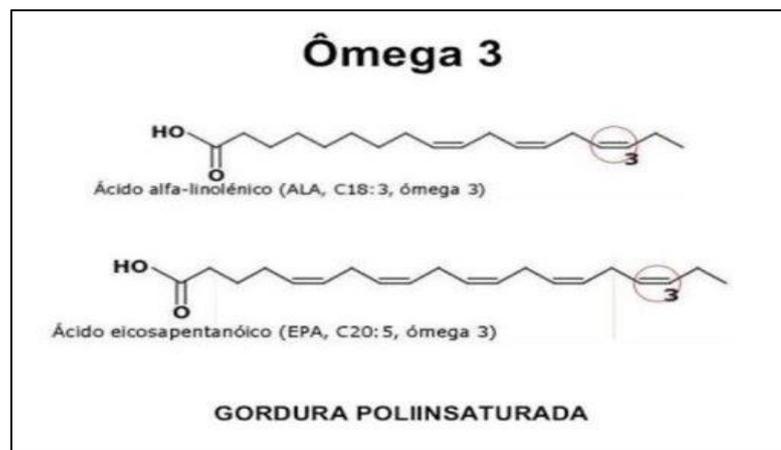


Figura 3 - AGPIs da classe ômega-3 (Peixoto, 2018)

As principais fontes alimentares de ω -3 são: os óleos vegetais e peixes. O óleo de linhaça (considerado a melhor fonte de ALA), óleo de canola, soja, noz e plantas com folhas verdes escuras. O ALA pode ser convertido nos ácidos EPA e DHA, dentre outros. Já os peixes como salmão, cavala, arenque, sardinha e atum são ricos em ω -3 EPA e DHA pré-formados (MESQUITA et al., 2011, PERINI et al., 2010; VAZ, 2014).

O consumo de alimentos ricos nestes lipídios tem sido considerado um fator de importância para sua adequada biodisponibilidade, com especial atenção para a morfofisiológica cerebral (BRENNAN; CARLSON, 2014). O DHA é quantitativamente o mais importante AGPI ω -3 no cérebro, compreendendo 10-20% da composição total de AG, enquanto os AGPI ω -3 ALA, EPA e docosapentaenóico (DPA) correspondem a apenas 1% dos AGPI neste órgão (BAZAN; MOLINA; GORDON, 2011; BELAYV et al., 2015; EADY et al., 2012). Tanto o EPA quanto o DHA são componentes importantes envolvidos na neuro gênese (BAZINET; LAYE, 2014), garantindo assim o desenvolvimento adequado do cérebro, sendo contribuidores críticos para estruturas celular e função no sistema nervoso (FIRLAG ET AL., 2013).

O EPA e o DHA são absorvidos do trato gastrointestinal e, assim como os outros lipídios da alimentação, são transportados ao fígado, principalmente como triglicerídeos nas partículas de quilomícrons (MASSON, 2007). No fígado, o AL é convertido em ácido gama-linolênico (GLA, 18: 3, ω -6), di-homo-gama-linoleico (DGLA, 20: 3, ω -6) e AA por diferentes dessaturases e elongases (DAS, 2011). Da mesma forma, o ALA é convertido em EPA e DHA por meio da mesma combinação de enzimas (ELSHARBINY; EMARA; GOBOUT, 2013). Posteriormente, o EPA e o DHA são liberados na circulação como fosfolipídios e triglicerídeos em partículas de

lipoproteínas (como LDL- e HDL- colesterol). Quantidades menores circulam como AG livres, ligados a albumina, ou são incorporados nos fosfolipídios de membranas celulares (particularmente no coração e no cérebro) e estocados no tecido adiposo como triacilglicerídeos (MASSON, 2007).

Esses AG são bem aceitos como essenciais componentes de uma dieta saudável e equilibrada, com efeitos benéficos no desenvolvimento e na mitigação de uma série de condições patológicas (TOCHER et al, 2019), sendo favoráveis na redução do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (ZHANG et al, 2019). Por serem os principais componentes dos fosfolipídios que formam as membranas celulares dos tecidos, os AGPI ω -3 desempenham um papel importante na estrutura das células neuronais no sistema nervoso central, onde estão nas concentrações mais altas (ABEDI; SAHARI, 2014).

Assim, tem sido considerado que modificações nos níveis lipídicos das dietas podem interferir na dinâmica do SN, decorrentes de alterações na excitabilidade dos tecidos e, conseqüentemente, na atividade elétrica do cérebro, devido a modificações na incorporação de AGPIs às membranas neuronais (BRENNAN; CARLSON, 2014; RINCON, SHIMODA, 2016; NOGUEIRA et al., 2019). Conforme são incorporados na membrana celular, o EPA e o DHA influenciam na organização, fluidez e permeabilidade da neuro membrana e também na atividade das proteínas transmembrana, como os receptores, enzimas e canais iônicos de potássio, sódio e cálcio nas células (DESSI et al., 2013).

Além disso, esses ω -3 modulam inúmeras vias e mecanismos biológicos, dentre os quais estão a neurotransmissão dopaminérgica, serotoninérgica, glutamatérgica e colinérgica, neuro inflamação, apoptose e senescência, expressão gênica, função e plasticidade sináptica, que podem interferir de forma significativa em alterações da atividade elétrica cerebral (ABEDI; SAHARI, 2014).

2.4. Atividade Elétrica Cerebral

Essa complexa atividade eletrofisiológica é gerada por dois tipos de biopotenciais: O potencial de ação (PA) e o potencial pós-sináptico (PPS). O potencial de ação é um fenômeno bioelétrico rápido e transitório, caracterizado pela completa inversão do potencial de membrana das células excitáveis (como os neurônios) que

ao serem estimuladas têm seus canais de sódio e potássio voltagem-dependentes ativados (LENT, 2001).

O PA pós-sináptico, por sua vez, é a alteração no potencial de membrana pós-sináptica, que pode ser produzida a partir da geração de um circuito local de corrente na junção gap de uma sinapse elétrica, ou pela ação do neurotransmissor liberado na fenda sináptica que se liga ao receptor específico na célula pós-sináptica, ativando canais controlados pelo referido ligante. Enquanto na sinapse elétrica, o potencial vindo da célula pré-sináptica promove despolarização da célula pós-sináptica, propagando o PA (potencial pós-sináptico excitatório - PPSE), na sinapse química essa propagação pós-sináptica dependerá do neurotransmissor liberado, bem como da célula pós-sináptica ativada. Se os neurotransmissores ativarem os canais em quantidade suficiente para promover a inversão do potencial de membrana (ou seja, se atingir o limiar de excitação da célula), é desencadeado um PPSE e o impulso nervoso se propaga em um único sentido nas fibras nervosas. Do contrário, a célula é hiper polarizada, caracterizando então um potencial pós-sináptico inibitório - PPSI) (KANDEL et al., 2014; PESSOA et al., 2017).

Os potenciais elétricos produzidos no cérebro podem ser medidos por meio do eletrocorticograma (ECoG), uma técnica utilizada quando se deseja analisar a atividade elétrica diretamente do córtex cerebral. Dessa forma, o sinal obtido corresponde aos potenciais de membrana resultantes das sinapses, em especial o potencial pós-sináptico, e permite avaliar se esta atividade está dentro do padrão de normalidade ou se existem disfunções (PESSOA et al., 2017).

2.5. O Eletrocorticograma (ECoG)

O registro do ECoG é um sinal complexo que pode ser decomposto em sub ritmos (ondas) e representados no domínio da frequência, dentre as quais foram caracterizadas as seguintes: delta (1 - 4 Hz), em sono profundo; teta (4 - 8 Hz), em sonolência ou estados emocionais alterados; alfa (8 - 12 Hz), em vigília com relaxamento mental; beta (12 - 30 Hz), em atividade física ou mental específica e estados de tensão, além de estar relacionada ao processo de cognição, e gama (30 - 70 Hz), demonstradas na Fig. 4, que ocorrem principalmente durante estados comportamentais que envolvem expectativas como na atenção, na motivação e na

excitação (KUNICKI, 2011; GENG et al., 2014). Embora o ECoG possa conter todas essas frequências, haverá predominância de um ritmo de onda (PESSOA, et al., 2016).

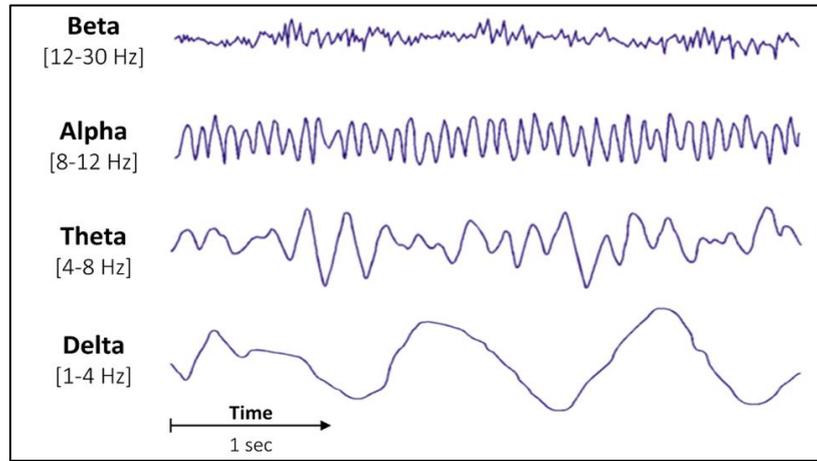


Figura 4 - Exemplo de registro da atividade elétrica cerebral por ondas (Lima, 2020)

Uma técnica utilizada para decompor as diferentes faixas de frequência do ECoG é a Transformada de Fourier (TF), um método de decomposição de um sinal em várias funções periódicas expressas como exponenciais complexas, a partir da somatória de senos e cossenos harmonicamente relacionados na forma da seguinte expressão (WEISSTEIN, 2004):

$$F(v) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)[\cos(2\pi vt) - i \text{sen}(2\pi vt)]dt$$

O quadrado da Transformada de Fourier do ECoG gera seu espectro de potência (MACHADO et al., 2012), sendo a expressão abaixo cujo valor médio obtido nos permite estimar a contribuição dos diferentes ritmos cerebrais no sinal eletrofisiológico (MACHADO et al., 2012). O sinal eletrofisiológico cerebral distribui informações de maneira coordenada. Assim, no contexto das redes cerebrais, os padrões de conectividade podem ser estimados a partir de dados anatômicos e fisiológicos (BREAKSPEAR, 2017; BECA et al., 2015) em abordagens distintas.

$$\overline{E_{\omega}} = \frac{\int_{v_s}^{v_e} |F(v)|^2 dv}{\int_{v_s}^{v_e} dv}$$

E ao contrário do que é observado nesses sinais, os sinais periódicos comuns, que apresentam espectro de potência com picos em frequências bem definidas, nos

sistemas caóticos o espectro de potência apresenta bandas largas (MACHADO et al., 2012), de maneira que, quanto maior a frequência, maior será a largura da banda na densidade espectral.

Assim, essas análises não-lineares de séries temporais, a exemplo do ECoG, oferecem uma abordagem mais adequada para entender estes sinais, devido à natureza complexa dos mesmos (ABASOLO et al., 2006).

2.6. Métodos de análise de sinais complexos

A análise de sistemas complexos, como a atividade elétrica cerebral, tem sido realizada usando a teoria do caos (SANTOS et al, 2008). O caos pode ser descrito quantitativamente, através da determinação (a partir de uma série temporal de valores amostrados de alguma variável dinâmica do sistema) de quantificadores como expoentes de Lyapunov, dimensões fractais e expoentes de correlação. Além disso, independentemente dos detalhes sobre qual é o sistema real particular investigado, existem certas leis de escala universais que governam a transição de comportamento regular para comportamento caótico, cuja universalidade pode ser explicada a partir de uma teoria que transcende as leis específicas da física, da química e da biologia, baseada em novas ideias sobre comportamento complexo (RUELLE; TAKENS, 1971). Assim, a teoria do caos e da dinâmica não linear vêm fornecendo novas ferramentas conceituais e teóricas que possibilitam captar, entender e unir os comportamentos complexos, a exemplo da atividade elétrica cerebral.

Em razão da natureza não-linear do ECoG, métodos de dinâmica não-linear foram propostos para descrever os processos caóticos, os quais guardam algumas características (SAVI, 2006). Os processos dinâmicos podem ser analisados por técnicas baseadas na análise direta da série temporal (MACIVER; BLAND, 2014; VARGHESE et al., 2014), tais como a complexidade de Lempel-Ziv (CLZ) e a análise de flutuação destendenciada (detrended fluctuation analysis - DFA).

A CLZ é uma medida de complexidade que tem sido usada para analisar sinais (LEMPEL; ZIV, 1976), sendo considerada essencialmente uma medida de imprevisibilidade, complexidade ou “aleatoriedade” de uma série (ABOY et al., 2006). Em outras palavras, quanto maior a variabilidade dos componentes de frequência, maiores serão os valores da CLZ. Os sistemas irregulares podem ser diferenciados

principalmente em aleatórios e caóticos, ambos com propriedades bastante distintas, capazes de detectar diferenças de um sistema numa condição para o mesmo sistema em outra condição (CORREIA et al, 2013).

A técnica da DFA foi proposta por Peng et al. (1994) e é usada como um importante mecanismo para detecção de correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias. Originalmente, o método foi baseado na teoria de caminhos aleatórios (ADDISON, 1997), sendo este um aperfeiçoamento de um outro método conhecido como análise de flutuação, também proposto por Peng et al. (1992).

A DFA é fundamentada na análise de flutuações de uma série temporal em diferentes escalas. Na prática este método permite uma distinção confiável entre diferentes tipos de sinais, com base na variação dos parâmetros de escala, o que pode ser importante para a compreensão da origem do ECoG e para saber se o processo é gerado por mecanismos estocásticos ou caóticos, permitindo verificar a presença de auto similaridade em um registro eletrofisiológico, por exemplo (ABÁSULO et al, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Verificar os efeitos da suplementação com ômega-3 sobre o padrão da atividade elétrica cortical de ratos Wistar jovens.

3.2. Específicos

- Estabelecer parâmetros, para a atividade elétrica cortical a partir de métodos matemáticos não-lineares, que permita avaliar os efeitos da suplementação com ômega-3 em ratos Wistar;
- Obter o espectro de potência do registro do ECoG e as ondas predominantes na atividade cerebral do modelo animal utilizado por meio da Transformada de Fourier;
- Verificar a presença ou ausência da correlação de longo alcance e auto similaridade da atividade elétrica cerebral, por meio da Complexibilidade Lempel-Ziv (CLZ) e da Análise de Flutuação sem Tendência (DFA).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa foi desenvolvido em conformidade com as normas vigentes expressas no decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009 que dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA. Foi submetido ao CEUA/UFRPE e de acordo com as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais sob a licença n. 97/2018.

Os animais foram fornecidos, mantidos e manipulados no Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA) da UFRPE em condições ambientais ($25\pm 1^{\circ}$ C e 50% UR) e ciclo claro-escuro (12/ 12 horas) controlados, tendo livre acesso à comida (ração comercial Presence®) ad libitum) e água potável. Os procedimentos cirúrgicos e aquisição dos registros do ECoG foram realizados no Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC) do DMFA.

4.2. Delineamento experimental

Aos 50 dias de idade, ratos Wistar machos jovens foram divididos em dois grupos experimentais (n = 6 animais / grupo), de acordo com o tratamento ao qual foram submetidos:

- Tratado: animais suplementados com óleo de peixe na proporção (1 ml/ VO/ dia/ 100g PV).
- Controle: animais que receberam a solução de NaCl 0,9% na proporção (1 ml / VO/ dia/ 100g PV).

A gavagem foi realizada para administrar tanto a solução fisiológica NaCl 0,9% quanto o óleo de peixe (EPA 180 mg e DHA 120 mg) aos grupos experimentais por um período de 8 semanas, utilizando-se uma agulha apropriada em aço inoxidável com ponta arredondada, a qual foi introduzida na cavidade oral do animal até o esôfago, assegurando que o tubo não penetre inadvertidamente a traqueia (BRAGA et al., 2007).

4.3. Implante de eletrodos

Aos 105 dias de idade, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico para implante de eletrodos sobre o hemisfério cerebral direito, sendo um deles inserido na região parietal do córtex sensorimotor e um segundo na região anterior ao bregma (Fig. 5), conforme descrito por Pessoa et al. (2017).

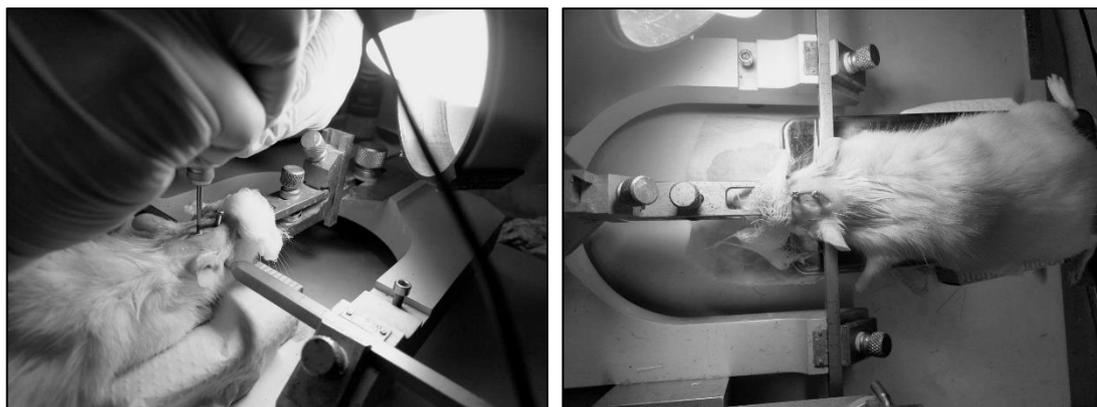


Figura 5 - Procedimento cirúrgico para implante de eletrodos na região da cabeça

4.4. Registro da atividade elétrica cortical

O ECoG dos animais foi obtido durante a exploração espacial. Durante 30 minutos, cada animal foi alocado em uma caixa plástica aberta mantida em uma gaiola de Faraday. Os sinais do ECoG obtidos foram amplificados e registrados, utilizando o aparelho EMG 410C (EMG System, Brasil) numa taxa de amostragem de 6000 pontos por segundo (Fig. 6).



Figura 6 - Exemplo de registro bruto da atividade elétrica cortical em rato durante exploração espacial utilizando o software DATAQ (EMG System). Escala: 0,0600

Posteriormente, estes registros foram segmentados em janelas de 2 minutos e na sequência, importados para o programa Matlab 7.8 (2009) para tratamento de dados por meio de métodos matemáticos.

4.5. Complexidade de Lempel-Ziv

A CLZ é um método de cálculo de complexidade e da aleatoriedade em um sinal unidimensional ou em sequências finitas. É considerada uma medida não paramétrica de complexidade que reflete o padrão da série (NEVES et al., 2018).

Para calcular a CLZ é necessário transformar a série temporal em uma sequência binária que é gerada a partir da comparação de cada ponto de tempo da série com uma média de todos os pontos na série. Se o valor do ponto é maior do que a média, passa a ser representado por 1, se é menor do que a média será representado por 0. Deste modo obtém-se uma sequência formada por 1 e 0 (ABÁSULO et al., 2006).

A complexidade de uma série pode ser medida da seguinte forma: Seja uma série $X = x(1), x(2), \dots, x(N)$ que é convertida numa sequência 0-1 gerando um $P = s(1), s(2), \dots, s(N)$, com $s(i)$ definida por:

$$S_{(1)} = \begin{cases} 0, & \text{se } S_{(i)} < \text{média} \\ 1, & \text{se } S_{(i)} \geq \text{média} \end{cases}$$

Depois, esta cadeia de caracteres (P) é escaneada da esquerda para a direita e um contador de complexidade $C(n)$ é aumentado em uma unidade cada vez que uma nova subsequência de caracteres consecutivos é encontrada no processo de escaneamento. Finalmente, $C(n)$ é normalizado de modo a obter uma medida de complexidade independente do comprimento da sequência. Para uma conversão binária, o limite superior de $C(n)$ é dado por $b(n) = n/\log_2(n)$, e $c(n)$ pode ser normalizado via $b(n)$:

$$CLZ = \frac{c(n)}{b(n)}$$

Resultado do cálculo da CLZ é entre 0 e 1. Quanto mais próximo de 1 for o resultado maior a CLZ e mais aleatório será o comportamento do sinal, quanto mais

próximo o resultado for de 0 menor será a CLZ, indicando que a série tem maior auto similaridade (GÓMEZ et al., 2016).

4.6. Análise de flutuação destendenciada

O método de DFA é fundamentado na análise de flutuações de uma série temporal em diferentes escalas. Na prática o DFA permite eliminar a tendência de uma série em diferentes escalas, analisando as flutuações inerentes do dado. considerando-se como flutuações, a medida de variabilidade do sinal associada a variância de cada segmento da série, em diferentes escalas e dados (Fig. 7).

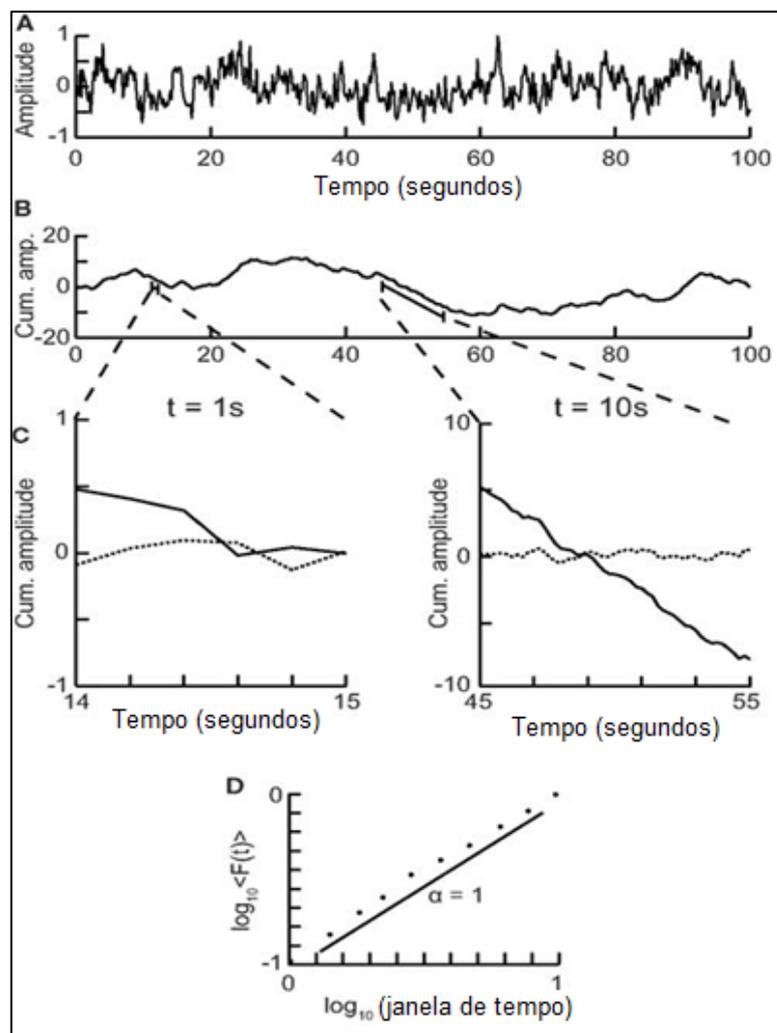


Figura 7 - Fluxograma para tratamento de um registro eletrofisiológico e obtenção da análise de flutuação destendenciada (DF). (A) Série temporal original. Retirado de um sinal $1/f$ amostrado em 5 Hz com uma duração de 100 s. (B) A soma cumulativa do sinal original mostra grandes flutuações em relação à média. (C) Para cada tamanho de janela observado, remova a tendência linear do sinal e, em seguida, calcule a flutuação. Dois tamanhos de janela de exemplo mostrados com sinal mostrado como linha sólida e sinal sem tendência mostrado como linha pontilhada. (D) Plote a flutuação média por tamanho de janela em relação ao tamanho da janela em eixos logarítmicos. O expoente DFA é a inclinação da linha de melhor ajuste ($\alpha = 1$) (Traduzido de Hardstone et al., 2012).

O algoritmo do DFA pode ser desenvolvido nos seguintes passos:

- I. Dado uma série temporal $\{X_{i,n}\}$ com $i = 1, \dots, N$ em uma mesma distância espaçados no tempo, primeiro deve-se calcular a função perfil, função é obtida pela soma cumulativa da série temporal, e subtrair a média da série temporal, conforme a demonstração:

$$Y(i) = \sum_{i=1}^N (x_i - \langle x \rangle)$$

- II. Subdivide-se o perfil $Y(i)$ em N_s segmentos não sobrepostos de mesma escala s , aonde:

$$N_s \equiv \left\lfloor \frac{N}{s} \right\rfloor$$

- III. Calculando a tendência local de cada segmento (v) através do método dos mínimos quadrados. Para cada segmento (v) calcula-se a série “destendenciada” através da diferença entre o perfil $Y(i)$ e o polinômio $p_v(i)$. Usualmente, utiliza-se do polinômio de grau linear ($p=1$), obtendo-se o DFA1 de primeira ordem, que retira tendências lineares da função perfil $Y(i)$. Polinômios de maior grau podem ser utilizados nesse passo para retirar tendências de ordens maiores obtendo-se, para cada grau de polinômio p , um valor da função $Y_s(i)$ e conseqüentemente um valor de DFA associado ao grau do polinômio:

$$Y_s(i) = Y(i) - p_v(i)$$

- IV. Calculando a variância para cada segmento (v) dada por:

$$F_s^2(v) = \langle Y_s^2(i) \rangle = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s Y_s^2[(v-1)s + 1]$$

- V. Calculando a função de flutuação DFA para cada segmento s :

$$F(s) = \left[\frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} F_s^2(v) \right]^{\frac{1}{2}}$$

- VI. Se a série original apresenta correlações de longo alcance, os valores de $F(n)$ (s) seguem uma lei de potência:

$$F^n(s) = \alpha S^\alpha$$

Para análise de grandes valores de s vale a relação com o expoente do auto correlação γ , onde $\alpha = 1 - \gamma/2$ com $0 < \gamma < 1$, onde n é a ordem do polinômio utilizado para tirar a tendência da série. Na prática isso permite o cálculo do expoente α através do ajuste linear em escala logarítmica de s em função de $F^n(s)$. O expoente de flutuação pode ser classificado de acordo com uma faixa dinâmica de valores (BASHAN et al., 2008).

O expoente de auto similaridade α pode ser calculado usando o coeficiente angular da reta obtida por regressão linear do gráfico de \log de $F(n)$ versus $\log n$. O parâmetro de autossimilaridade α da série integrada é relacionado com a função de correlação da série original da seguinte forma: Se $\alpha = 0,5$ a série é dita não correlacionada com valores anteriores, os valores representados significam caminhadas aleatórias, indica ruído branco; $0,5 < \alpha < 1$ indica correlações de longo alcance persistentes, ou seja, valores grandes têm maior probabilidade de serem seguidos por valores grandes; $\alpha = 1$ correspondente ao ruído $1/f$; para $0 < \alpha < 0,5$, existe uma correlação de longo alcance anti-persistente, ou seja, valores grandes têm maior probabilidade de serem seguidos por valores pequenos; o caso $\alpha > 1$ apresenta correlação no sinal, contudo não segue a forma de uma lei de potência; $\alpha = 1,5$ indica ruído Browniano que representa a integração do ruído branco (PENG et al., 1995).

4.7. Análise estatística

Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilks para verificar a normalidade da distribuição dos dados do ECoG. Para os dados cujos valores seguirem uma distribuição gaussiana realizou-se uma análise pelo teste t pareado. Aqueles com distribuição não gaussiana foram analisados pelo teste de Mann-Whitney. Os resultados foram expressos através de média e desvio padrão ($M \pm DP$) e todas as análises foram realizadas ao nível de 5% de significância ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O padrão de ondas cerebrais, de forma geral, exprime o estado de alerta/vigília de um indivíduo. É conhecido que frequências de ondas mais lentas predominam em estados como sono e sedação. Já as frequências de ondas mais rápidas predominam o eletroencefalograma em casos de alerta e/ou vigília (MEDEIROS, 2015).

Por meio do espectro de potência, foi possível observar que em ambos os grupos experimentais, houve predominância das ondas de baixa frequência (delta, seguida da onda teta) em relação às ondas de maior frequência (alfa e beta). Esse comportamento é esperado mesmo em roedores em estado de vigília durante a fase clara do dia, devido ao fato desses animais apresentarem hábitos noturnos, período onde tornam-se mais ativos. Dados semelhantes foram observados por Pereira et al. (2019) e Pessoa et al. (2017).

A predominância de ondas lentas em estados de sono e sedação já está bem estabelecida na literatura. Steriade et al. (1993) afirma que a gênese de ondas lentas se dá em regiões corticais através dos potenciais pós-sinápticos inibitórios repetitivos (MEDEIROS, 2015).

As ondas deltas são as ondas mais lentas e que leva ao estado mais profundo de sono, contribui ao estado inconsciente, é ideal para o sono, a recuperação física, mental e meditação profunda (BOTELLA-SOLER et al., 2012). Pode o ritmo delta ocorrer no córtex ou tálamo. No córtex o núcleo supraquiasmático é o responsável pela geração das ondas deltas e a dominância dessas ondas ocorrem no hemisfério direito durante o sono (HOBSON; PACE-SCHOOT, 2002).

As ondas tetas são geradas pela sincronização da atividade elétrica a partir de células em toda a formação do hipocampo (SAKIMOTO e SAKATA, 2014). As oscilações de ondas tetas correlacionam-se com uma grande variedade de comportamentos cognitivos e emocionais. Mas o seu principal domínio parece estar relacionado à memória e regulação emocional. Aumento da potência teta tem sido observada em tais estados presumivelmente emocionais, como meditação e auto-administração de drogas (KNYAZEVA, 2007).

Tabela 1 - Densidade de força espectral média das ondas delta, teta, alfa e beta de ratos Wistar jovens suplementados (tratado) ou não (controle) com ômega-3

Onda cerebral	Densidade de força espectral	
	Tratado (M±DP)	Controle (M±DP)
Onda δ	12,52 ± 0,4	11,49 ± 1,06
Onda θ	6,19 ± 0,40	5,40 ± 0,44
Onda α	2,88 ± 0,14	3,24 ± 0,38
Onda β	1,01 ± 0,06*	1,45 ± 0,12*

Os efeitos da suplementação com ômega-3 sobre a eletrofisiologia cerebral podem ser expressos por meios de modificação na atividade elétrica cortical. Os dados obtidos mostram que a suplementação com ômega-3 promoveu modificação na atividade elétrica cortical dos animais com redução significativa ($p = 0,0184$) da potência do ritmo beta no grupo tratado em relação ao controle. Para os demais ritmos não foram identificadas alterações significativas ($p > 0,05$), conforme pode ser verificado na tab. 1.

Esse resultado pode indicar que a suplementação com ômega-3 promoveu uma lentificação no sinal do ECoG dos animais, decorrente da redução da contribuição da onda beta para o biopotencial.

Acredita-se que o ritmo beta tem origem no córtex motor e sensorial (QUANDT e MARSHALL, 2014). É característico para os estados de aumento de alerta e atenção (GROSSE- WENTRUP e SCHÖLKOPF, 2011). Quando o tálamo transmite ao córtex as informações provenientes dos sistemas sensoriais, ou mesmo as que vêm de outras regiões corticais, o número e a variedade dos potenciais sinápticos gerados são amplos (LENT, 2010).

Medeiros (2015) analisando o efeito do geraniol (100 mg/kg) sobre o padrão de ondas cerebrais em ratos, observou que houve aumento significativo nas faixas de frequência de ondas ultralentas (0,5 - 1,5Hz) e delta (1,5- 4,0 Hz). Já na faixa de

frequência alfa (8-13 Hz) houve diminuição significativa nos animais tratados. Segundo o autor, os dados obtidos apontaram que o geraniol dificulta de alguma forma os potenciais pós-sinápticos excitatórios no córtex, promovendo aumento da densidade espectral de ritmos delta e teta e diminuição do ritmo alfa.

Levando em consideração essa possibilidade, os resultados no presente trabalho podem estar associados a um mecanismo de ação semelhante dos AGPIs ômega-3, embora sejam necessários estudos mais precisos para elucidar por quais vias essa modulação acontece para ondas de alta frequência, como a beta, ocasionando lentificação da atividade cerebral.

Os dados de Pessoa et al. (2017) mostraram que animais suplementados com ômega-3 tiveram aumento na onda beta, enquanto na onda delta a energia foi reduzida. Alguns estudos como o de PERINI (2010) e BRAGA (2015) mostraram que o aumento de ingestão do ômega-3 altera a disponibilidade de EPA e DHA para síntese de metabólitos.

Os efeitos biológicos do consumo de ômega-3 são atribuídos a obtenção direta do AA, DHA e EPA a partir da dieta, modulando suas disponibilidades como substratos para a síntese de eicosanoides (WANG et al, 2014). O acúmulo desses AGPI que contribuem para a fluidez das membranas neuronais afeta as propriedades de processos de sinalização dos neurônios. Assim, modificações do equilíbrio na incorporação de AGPI ômega-6 e ômega-3 podem alterar esta característica da membrana (BRENNAN; CARLSON, 2014).

Nossos dados divergem também com o estudo realizado por Sampaio et al. (2017), onde o tratamento de ratos Wistar com ALA a uma dose de 100 mg/kg por um período de 10 dias provocou uma diminuição no sinal da onda teta, quando comparamos os grupos tratados em relação ao grupo controle.

Em relação aos valores obtidos para o CLZ do ECoG total foram $0,480 \pm 0,084$ para o grupo tratado e $0,489 \pm 0,081$ para o grupo controle, respectivamente. Os valores do CLZ, mostraram características de auto similaridade no comportamento do sinal. O ômega-3 não produziu modificação na complexidade do sinal eletrofisiológico dos animais suplementados ($p = 0,8013$). Estes dados corroboram com os observados por Pereira et al. (2019) quando realizaram suplementação com ômega-3 em ratos

desde a fase intrauterina (suplementação materna) até o desmame da prole (21 dias de idade).

No presente estudo, a técnica de DFA mostrou modificações no valor do parâmetro α -DFA. Os valores médios dos expoentes do DFA total e por ondas para o registro da atividade elétrica cerebral são apresentados na tab. 2.

Tabela 2 - Valores do parâmetro α -DFA (M \pm DP) obtidos para o registro total e diferentes ondas cerebrais do ECoG de ratos Wistar jovens suplementados (Tratado) ou não (Controle) com ω -3

DFA	Tratado (M\pmDP)	Controle (M\pmDP)
ECoG Total	0,8856 \pm 0,0399	0,9065 \pm 0,0661
Onda δ	0,6513 \pm 0,0215	0,6766 \pm 0,0289
Onda θ	0,3281 \pm 0,0050*	0,3089 \pm 0,0086*
Onda α	0,1923 \pm 0,0045	0,1882 \pm 0,0030
Onda β	0,0942 \pm 0,0044	0,0937 \pm 0,0033

Na análise do ECoG total e da onda beta observamos que o valor obtido para o coeficiente α -DFA indica correlação de longo alcance persistente, mostrando que nesse tipo de comportamento, o padrão da atividade elétrica tende a se repetir. Para as demais frequências, o α -DFA também evidencia correlação de longo alcance, entretanto, o comportamento tende a ser anti-persistente, ou seja, há uma probabilidade de a atividade cerebral apresentar ondas mais lentas no decorrer do tempo. Além disso, verifica-se que o ω -3 aumentou o valor desse parâmetro na onda θ ($p = 0,0394$). Para o ECoG total e demais ondas cerebrais não foram observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais ($p > 0,05$).

Os dados no presente estudo corroboram com Pessoa et al. (2017), observou alterações da atividade elétrica cerebral dos animais do grupo tratado no ritmo de onda teta em relação ao controle, em decorrência da suplementação com ω -3. O aumento da onda teta é uma consequência da desinibição de interneurônios

envolvidos na geração de ondas (KOSTYALIK et al, 2014), refletindo assim a excitabilidade neuronal (SELLERS et al, 2016).

6. CONCLUSÃO

Por meio da aplicação do método de análise da flutuação destendenciada para o ECoG o teste foi sensível para detectar alterações no comportamento dos padrões da atividade cerebral de ratos submetidos à suplementação com AGPIs ômega-3 durante 8 semanas.

A suplementação de ratos jovens com ômega-3 promoveu redução na contribuição da onda beta avaliada por meio do espectro de potência e aumento do índice α -DFA do ritmo teta, sem interferir, entretanto, nos demais ritmos cerebrais ou ainda no sinal total do ECoG. Para a CLZ, não foram observadas modificações significativas em relação ao tipo de correlação presente na atividade cerebral dos animais suplementados com os AGPIs EPA e DHA.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABASOLO, D., HORNERO R., GOMEZ, C., GARCIA, M., LOPEZ M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure. **Med Eng Phys**, v. 28, p. 315–322, 2006.

ABÁSULO, D.; SILVA, M. R.; SIMONS, S. et al. Lempel-Ziv complexity analysis of local field potentials in different coarse-graining techniques. **IFMBE Proceedings**, v. 41, p.706–709, 2014.

ABEDI, E.; SAHARI, M. A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. **Food Science & Nutrition**, v. 2, p. 443–463, 2014.

ABOY, M., HORNERO, R., ABASOLO D; ALVAREZ D. Interpretation of the Lempel–Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 53, p. 2282–2288, 2006.

AGUIAR, L. A. A.; PESSOA, D. T.; NOGUERIA, R. A. 001— (AGU0031) Lempel–Ziv complexity as a parameter to identify sedation in rats. **Epilepsy & Behavior**, v. 38, p. 181, 2014.

AGUIAR, LAA, SILVA, IMS, FERNANDES, TS, NOGUEIRA, RA. Long-term correlation of the electrocorticogram as a bioindicator of brain exposure to ionizing radiation. **Braz J Med Biol Res**, v.48, p.915-922, 2015.

BATISTA, C. Anatomia e fisiologia humanas, **Revista Toda Materia**, 2020.

BAZAN, N. G.; MOLINA, M. F.; GORDON, W. C. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. **Annual Review of Nutrition**, v. 31, p. 321–351, 2011.

BRAGA, D. K.; OLIVEIRA, F. M.; SILVA, A. C.; MURADAS R. F.; GUSMÃO, L. J. MARTINS, T. modulação de inflamação por ômega-3/6. **Salusvita**, v.27, n.3, p.275-282, 2007.

BRAGA, L. D. C. F.; **Revisão integrativa sobre o uso do ômega-3 em idosos: eficácia e segurança**, 2015.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W. i Paradiso, MA. **Neuroscience. Exploring the brain**, v.4, p. 86, 2016.

BELAYEV, L. et al. A novel therapeutic strategy for experimental stroke using docosahexaenoic acid complexed to human albumin. **Oilseeds and fats, Crops and Lipids**, v. 23, n. 1, p. 1–6, 2015.

BERNARDI, A. Filtros de Kalman no Levantamento de Característica do Sinal de EEG. Dissertação (Mestrado em engenharia) - **Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica**, 1999.

BRENNAN, J. Thomas; CARLSON, Susan E. Docosahexaenoic acid and human brain development: Evidence that a dietary supply is needed for optimal development. **Journal of Human Evolution**, Volume 77, p. 99-106, 2014.

BREAKSPEAR, M. Dynamic models of large-scale brain activity. **Nat Neurosci** v.20, p.340-352, 2017.

BOTELLA-SOLER, V., Valderrama, M., Crépon, B., Navarro, V., & Le Van Quyen, M.; **Large-scale cortical dynamics of sleep slow waves**, v.7, 2012.

CRUPI, R.; MARINO, A.; CUZZOCREA, S. n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. **Current medicinal chemistry**, v. 20, p. 2953-2963, 2013.

CRESPI, L., NORO, D., & NÓBILE, M. F. Neurodesenvolvimento na Primeira Infância: aspectos significativos para o atendimento escolar na Educação Infantil. **Ensino Em Re-Vista**, V. 27, 2020.

DAS UN. Ácidos graxos essenciais e seus metabólitos como moduladores da biologia das células-tronco com referência à inflamação, câncer e metástase. **Cancer Metastasis Rev**, v. 30, p.311–24, 2011.

DECO G, Tononi G, Boly M, Kringelbach ML. Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling. **Nat Rev Neurosci**, v.16p.430- 439, 2015.

DESSI, M. et al. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *Isrn Inflammation*, **Hindawi Limited**, v. 2013, p.1-13, 2013.

DUCHARME, SCOTT W., KENT, JANE A., AND VAN EMMERIK, RICHARD E. A., "Fractal Dynamics, Variability, and Coordination in Human Locomotion"; **Kinesiology Review**, v. 7, p. 26–35, 2016.

DROUIN, G. et al. Comparative effects of dietary n-3 docosapentaenoic acid (DPA), DHA and EPA on plasma lipid parameters, oxidative status and fatty acid tissue composition. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 63, p. 186-196, 2019.

DYALL, S. C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, p. 1–15, 2015.

ELSHARBINY M. E, Emara M, Godbout R. Interação da proteína de ligação de ácido graxo do cérebro com o ambiente de ácido graxo poliinsaturado como um potencial determinante de mau prognóstico em glioma maligno. **Progress in Lipid Research**, v.52, p.562-570, 2013.

FIRLAĞ, M. et al. Age-Related Changes in the Central Nervous System in Selected Domestic Mammals and Primates. **Postepy Hig Med Dosw**, 2013.

GENG, Shujuan et al. Bifurcation and oscillation in a time-delay neural mass model. **Biological cybernetics**, v. 108, n. 6, p. 747-756, 2014.

GÓMEZ, C. et al. Characterization of EEG patterns in brain-injured subjects and controls after a Snoezelen® intervention. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 136, p. 1–9, 2016.

GUYTON AC, Hall JE. Livro didático de fisiologia médica. **Elsevier Saunders**; 2006.

HALL, J. E. Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia. **Elsevier Brasil**, 2017.

HARDSTONE, R et al. Detrended fluctuation analysis: a scale-free view on neuronal oscillations. **METHODS ARTICLE**, 2012

HILL, N. J.; GUPTA, D.; BRUNNER, P.; GUNDUZ, A.; ADAMO, M.A.; RITACCIO, A.; SCHALK, G. Recording Human Electrocorticographic (ECoG) Signals for Neuroscientific Research and Real-time Functional Cortical Mapping. **Journal of Visualized Experiments**, v. 44, p.64-68, 2012.

HOBSON, J. A.; PACE- SCHOOT, 2002, E. F. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. **Natura reviews. Neuroscience**, v. 3, n.9, p. 679- 93, 2002.

IMAMURA, F. et al. A combination of plasma phospholipid fatty acids and its association with incidence of type 2 diabetes: The EPIC-InterAct case-cohort study. **Plos Medicine**. v. 14, n. 10, p.1 - 19, 2017.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Unter Berücksichtigung der Histophysiologie. **Springer-Verlag**, 2013.

KANDEL, Eric et al. Princípios de Neurociências-5. **AMGH Editora**, 2014.

KOSTYALIKD. et al. Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist- induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. **Experimental brain research**, v.232, n.3, p. 935-946,2014.

KUNICKI, A. C. B. Dinâmica do sistema cortico - hipocampal durante o condicionamento contextual de medo. Tese (Doutorado em ciências) - **Universidade de São Paulo**, 2011.

KNYAZEVA, G. G. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 31, n. 3, p. 377–95, 2007.

LANDEIRA, B. S. Eliminação de neurônios infragranulares afeta a especificação de neurônios granulares e supragranulares do córtex cerebral em desenvolvimento. **Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Cérebro**, Pós-graduação em Neurociências, 2017.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios. **Atheneu Rio**, v. 2, p.786, 2010.

MACIVER, B.; BLAND, B. H. Chaos analysis of EEG during isoflurane-induced loss of righting in rats. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 8, p. 203, 2014.

MEDEIROS, K. A. A. L. Efeito do Geraniol no comportamento e no padrão de ondas cerebrais de ratos. **Programa de pós-graduação em Ciências Fisiológicas - UFSE**, 2015.

MESQUITA, T. R. M.; SOUZA, A. A.; CONSTANTINO, E.; PELÓGIA, N. C. C.; POSSO, I. P.; PIRES, O. C. Anti-inflammatory effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids in rats. **Revista Dor**, v. 12, n. 4, p. 337-341, 2011.

NETO, R. B. **Neuropsicologia: o desenvolvimento da consciência, aprendizagem e transtornos**, 2016.

NEVES, G. F. et al. **Complexidade de Lempel-Ziv na Análise do Particionamento do Polietilenoglicol no Nanoporo de Alfa-Hemolisina**. V Encontro Anual de Biofísica, 2018.

NOGUEIRA, R A et al. Can a hypercholesterolemic diet change the basal brain electrical activity and during status epilepticus in rats. **Metabolic brain disease**, v. 34, p. 71-77, 2019

OWADA Y. Proteína de ligação aos ácidos graxos: localização e significado funcional no cérebro. **Tohoku J Exp Med**, p.213–20, 2008

PENG, C.-K. et al. Fractal mechanisms and heart rate dynamics: long-range correlations and their breakdown with disease. **Journal of electrocardiology**, v. 28, p. 59-65, 1995.

PERINI, J. A. L.; STEVANATO, F. B.; SARGI, S. C.; VISENTAINER; J. E. L.; DALALIO, M. M. O.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N. E.; VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 1075-1086, 2010.

PEREIRA D.D. et al. The effects of omega-3 and melatonin supplementation associated with moderate physical exercise on biochemical parameters, hippocampus

morphometry, and memory in wistar rats. **Journal of Exercise Physiology Online**, v. 22, p. 200-219, 2019.

PESSOA, D.T et al. Analysis of electrocorticographic patterns in rats fed standard or hyperlipidic diets in a normal state or during status epilepticus. **Nutritional neuroscience**, v. 19, p. 206-212, 2016.

PESSOA, D.T. et al. Effect of diet with omega-3 in basal brain electrical activity and during status epilepticus in rats. **Epilepsy research**, v. 137, p. 33-38, 2017.

PEIXOTO, S. Gorduras e palavras: O que é bom pra mim? **Revista Amino**, 2018.

RINCON, A L; SHINGO, S. The inverse problem in electroencephalography using the bidomain model of electrical activity. **Journal of neuroscience methods**, v. 274, p. 94-105, 2016

ROQUE, A. **Elementos Básicos de Neurociência**. 2020.

ROS, E.; LÓPEZ-MIRANDA, J.; PICÓ, C.; RUBIO, M. Á.; BABIO, N.; PÉREZ-JIMÉNEZ, F.; ESCRICH, E.; BULLÓ, M.; SOLANAS, M.; HERNÁNDEZ, A. G.; SALAS-SALVADÓ, postura de la Federación Española de Sociedades de Alimentación, **Nutrición y Dietética (FESNAD)**, v. 32, , p. 435 477, 2015.

RUELLE, D.; TAKENS, F.; On the Nature of Turbulence, **Commun. Math. Phys**, v. 20, p. 167—192, 1971.

SANTOS, V. S. Propagação do impulso nervoso humano, **Prepara Enem**, 2014.

SAVI, M. A. **Chaos and order in biomedical rhythms**. **Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering**, v. 27, n. 2, p. 157–169, 2005.

SALDANHA, E.S.P.B.; GONZALES, E. Enriquecimento de ácidos graxos na alimentação de poedeiras. **Pesquisa & Tecnologia**, v.9, 2012.

SANTOS, W.; NOGUEIRA, R. A.; MORAES, R.B. et al. Correlação de longo alcance no fenômeno da depressão alastrante em ratos nutridos e desnutridos. **VIII Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional**, 2008.

SAMPAIO, L. R. L et al. Electroencephalographic study of chlorpromazine alone or combined with alpha-lipoic acid in a model of schizophrenia induced by ketamine in rats . **Journal of Psychiatric Research**, v.86, p. 73-82, 2017.

SAINI, R. K., NILE, S. H., PARK, S. W. Carotenoids from fruit and vegetables: chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. **Food Research International**, v.76, p.735–750, 2015.

SELLERS, KK; YU, C; ZHOU, ZC; STITT, I; LI, Y; RADTKE-SCHULLER, S; ALAGAPAN, S; FRÖHLICH, F. Oscillatory dynamics in the frontoparietal attention network during sustained attention in the ferret. **Cell Rep**, v. 16, n. 11, p. 2864– 287, 2016.

SILVA, E.L.A. Alterações nos padrões do ECoG de ratos induzidos ao diabetes mellitus tipo 2. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, **Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal**, 2018.

SIMÕES, Ricardo Santos et al. Sistema nervoso e estrogênios na pós-menopausa. **RBM Rev. Bras. Med**, 2015.

STERIADE, M. et al. A Novel Slow (< 1 Hz) Oscillation Depolarizing and Hyperpolarizing of Neocortical NATURAL. **The Journal of Neuroscience**, v. 73, p. 3252–3265, 1993.

TOCHER, DR; BETANCOR, MB; SPRAGUE, M.; OLSEN, RE; NAPIER, ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa Ômega-3, EPA e DHA: colmatar a lacuna entre a oferta e a demanda. **Nutrientes**, v.11, p .89, 2019.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. **Artmed Editora**, 2016.

VAZ, D. et al. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, p. 48- 54, 2014.

ZHANG, Y., MIN, J.; ZHANG, L. Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health and Diseases. **J. Ocean Univ. China**, v. 18, p. 481–492, 2019.