

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

**Efeito do ômega-3 sobre padrões eletrocorticográficos de ratos Wistar
adultos expostos à radiação ionizante**

Hanna Gracie Inêz de Freitas Lima

RECIFE,
2020



**Efeito do ômega-3 sobre padrões eletrocorticográficos de ratos Wistar adultos
expostos à radiação ionizante**

Hanna Gracie Inêz de Freitas Lima

Orientador:

Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira

Co-Orientadores:

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

Prof.^a. Dr.^a. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

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)

- L732e Lima, Hanna Gracie Inêz de Freitas
Efeito do ômega-3 sobre padrões eletrocorticográficos de ratos Wistar adultos expostos à radiação ionizante / Hanna Gracie Inêz de Freitas Lima. - 2020.
79 f. : il.
- Orientador: Romildo de Albuquerque Nogueira.
Coorientadora: Jeine Emanuele Santos da Silva.
Inclui referências.
- Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Recife, 2020.
1. Atividade elétrica cerebral. 2. ECoG. 3. Espectro de potência. 4. Ritmos cerebrais . I. Nogueira, Romildo de Albuquerque, orient. II. , Jeine Emanuele Santos da, coorient. III. Título

CDD 636.089

HANNA GRACIE INEZ DE FREITAS LIMA

EFEITO DO ÔMEGA-3 SOBRE PADRÕES ELETROCORTICOGRÁFICOS DE RATOS WISTAR ADULTOS EXPOSTOS À RADIAÇÃO IONIZANTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Dissertação defendida e aprovada pela banca examinadora em 28 de fevereiro de 2020.

Banca examinadora

Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira
Programa de Pós-graduação em Biociência Animal – UFRPE
Orientador

Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes
Departamento de Biofísica e Radiobiologia – UFPE

Dr. Edbergue Ventura Lola Costa
Programa de Pós-graduação em Biociência Animal – UFRPE

Prof. Dr. Emmanuel Viana Pontual
Programa de Pós-graduação em Biociência Animal – UFRPE

RESUMO

Os tratamentos oncológicos, como a radioterapia, produzem profundo impacto nas funções fisiológicas do organismo, causando efeitos diretos e indiretos nas estruturas vivas, podendo afetar o metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos. Os lipídeos são as principais formas de reserva energética na maioria dos organismos e desempenham uma variedade de funções celulares. Dentre esses, os ácidos graxos poliinsaturados da série ômega-3 se destacam por apresentarem efeitos benéficos à saúde humana. Em vista disso, buscou-se verificar o efeito da suplementação com ômega-3 na atividade cerebral em ratos Wistar que foram expostos a radiação ionizante numa dose de 18 Gy na região de cabeça e pescoço, a mesma utilizada em tratamentos radioterápicos. Foram utilizados 16 *Rattus norvegicus* divididos em 2 grupos experimentais, um grupo de animais suplementados com óleo de peixe (GT) (1ml/ VO/ dia/100g PV) (n = 8), que é rico em ômega-3, e um outro grupo de animais que recebeu uma solução de Na Cl 0,9% (GNT) (1ml/ VO/ dia/ 100g PV) (n = 8), ambos avaliados 24 horas antes da irradiação e 24 horas e 1 semana depois da irradiação. Na 17^o semana pós-natal os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico para implante de eletrodos. No 15^o dia pós-operatório os animais foram irradiados. O registro do ECoG dos animais foi realizado durante exploração espacial 24 horas pré-exposição, 24 horas pós-exposição e 1 semana pós-exposição durante 30 minutos para cada registro. Os sinais do ECoG foram amplificados, registrados e segmentados. Na análise da série temporal do sinal do ECoG foram utilizados o espectro de potência (EP) e a análise de flutuação Destendenciada (DFA). Esses métodos matemáticos foram sensíveis em detectar alterações no ECoG, tanto em decorrência do efeito do ômega-3 como da radiação. Nos animais tratados com ômega-3, a técnica do EP mostrou que houve uma redução significativa ($p=0,0184$) na potência do ritmo beta, enquanto, a técnica do DFA quando aplicada às diferentes faixas de frequência (teta, delta, alfa e beta) revelou uma diferença estatisticamente significativa unicamente para a onda teta ($p= 0,0003$). Na avaliação do efeito da radiação através do EP foi observado que houve um aumento na potência do ritmo teta do ECoG ($p= 0,0453$), somente quando avaliados uma semana após a irradiação. Quanto ao efeito da radiação em animais tratados com ômega-3 foi observado que houve um aumento na potência do ritmo teta do ECoG ($p= 0,0220$), somente quando avaliados uma semana após a irradiação (Efeito tardio). A técnica do DFA aplicada às

diferentes faixas de frequência também mostrou diferença estatisticamente significativa para a onda teta ($p= 0,0053$) no grupo com ômega-3 e não irradiado em relação ao grupo com ômega-3 e irradiado, avaliados uma semana após a exposição a radiação ionizante. Diferença também encontrada na onda Teta para a avaliação realizada entre o grupo sem ômega-3 e com ômega-3, após 24 horas (0,0055) e 1 semana ($p=0,0252$) da irradiação. Quanto ao ritmo beta, na avaliação realizada com 1 semana após a irradiação, o DFA das diferentes faixas de frequência, mostrou alteração ($p=0,0067$) entre o grupo sem ômega-3 e com ômega-3.

Palavras-chaves: Atividade elétrica cerebral, ECoG, Espectro de potência, Ritmos cerebrais

ABSTRACT

Cancer treatments, such as radiotherapy, have a profound impact on the body's physiology, causing direct and indirect effects on living structures, which can affect the metabolism of proteins, lipids and carbohydrates. Lipids are the main forms of energy reserve in most organisms and they perform a variety of cellular functions. Among these, the polyunsaturated fatty acids of the omega-3 series stand out for having beneficial effects on human health. In view of this, this work sought to verify the effect over the brain activity of supplementation with omega-3 in Wistar rats that were exposed to ionizing radiation at a dose of 18 Gy on head and neck regions, the same dose used in radiotherapy treatments. 16 *Rattus norvegicus* were used, divided into 2 experimental groups, a group of animals supplemented with fish oil (GT) (1ml / OW / day / 100g LW) (n = 8), which is rich in omega-3, and another group who received a solution of 0.9% NaCl (GNT) (1ml / OW / day / 100g LW) (n = 8), both groups were evaluated 24 hours before irradiation, in 24 hours and 1 week after irradiation. At the 17th postnatal week, the animals were submitted to a surgical procedure to implant electrodes. On the 15th postoperative day, the animals were irradiated. The ECoG recording of the animals was performed during space exploration of 24 hours pre-exposure, 24 hours post-exposure and 1 week post-exposure during 30 minutes. The ECoG signals were amplified, recorded and segmented. In the analysis of the time series of the ECoG signal, the power spectrum (PS) and the detrended fluctuation analysis (DFA) were used. These mathematical methods were sensitive in detecting changes in ECoG, due to the effect of omega-3 and radiation. In animals treated with omega-3, the PS technique showed that there was a significant decrease ($p = 0.0184$) in the beta rhythm power. While the DFA technique was applied to the different frequency ranges (theta, delta, alpha and beta) it revealed a statistically significant difference only for the theta wave ($p = 0.0003$). In the evaluation of the radiation effect through the PS, it was observed an increase in the power of the theta rhythm of the ECoG ($p = 0.0453$), only when they were evaluated one week after the irradiation (Late effect). Regarding the effect of radiation in animals treated with omega-3, it was observed that there was an increase in the power of the theta rhythm of the ECoG ($p = 0.0220$), only when they were evaluated one week after irradiation. The DFA technique applied to the different frequency bands also showed a statistically significant difference for the theta wave ($p = 0.0053$) in the group with omega-3 and

non-irradiated in relation to the group with omega-3 and irradiated, groups evaluated one week after exposure to ionizing radiation. Difference also was found in the evaluation carried out between the group without omega-3 and with omega-3, after 24 hours (0.0055) and 1 week ($p = 0.0252$) of the irradiation. As for the beta rhythm, in the evaluation performed 1 week after irradiation, the DFA of the different frequency bands showed an alteration ($p = 0.0067$) between the group without and with omega-3.

Key Words: Brain electrical activity, Omega-3, Ionizing Radiation

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Jeová Deus, que diariamente leva nossa carga e por sua misericórdia e amor possibilitou a todas as coisas.

Agradeço a toda minha família, em especial para meu pai José Delson Vieira de Lima por seu amor, apoio, paciência, patrocínio bem como a minha mãe Ann Mércia Lopes de Freitas.

Ao meu marido Ednilson Santiago de Lima, por todo companheirismo, amor, paciência, carinho e toda ajuda que me deu durante esse período.

A CAPES pela bolsa concedida, que possibilitou o desenvolvimento do projeto.

Ao orientador Romildo de Albuquerque Nogueira, por dar a oportunidade e por todo auxílio durante a execução e escrita deste trabalho. Bem como a co-orientação da professora Isvania Maria Serafim.

Também a co-orientação da professora e amiga Jeine Emanuele Santos da Silva, que me ajudou muito em todo o processo.

Aos amigos que o LABTEC deu Eva Luana, Ardiles Juan, Victor Felipe, Emanuel Pontual, Isabela Coimbra, Mirela, Bruno, Raldnei que muito me ajudaram e sem eles tudo ficaria mais complicado, obrigada por tudo!

Ainda há muitos outros a quem agradecer, as pessoas do biotério e do DMFA da UFRPE.

A todos meus sinceros agradecimentos!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 SISTEMA NERVOSO.....	18
2.2 ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL.....	22
2.3 RADIAÇÕES.....	25
2.4 EFEITO DAS RADIAÇÕES NO ORGANISMO	27
2.5 ÁCIDOS GRAXOS	29
2.6 OMEGA-3 E O SISTEMA NERVOSO	33
2.7 MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA ANÁLISE DO ECOG.....	35
2.7.1 TRANSFORMADA DE FOURIER E ESPECTRO DE POTÊNCIA	35
2.7.2 ANÁLISE DE FLUTUAÇÃO DESTENDENCIADA - DFA.....	36
3. OBJETIVOS.....	38
3.1 OBJETIVO GERAL.....	38
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1 ANIMAIS.....	39
4.2 IMPLANTE DE ELETRODOS	39
4.3 EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTE.....	40
4.4 REGISTRO DA ATIVIDADE ELETRICA CORTICAL.....	40
4.5 PROCESSAMENTO DO SINAL.....	41
4.6 ESTATÍSTICA	41
5. REFERENCIAS.....	42
CAPITULO ÚNICO	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido Araquidônico
AG	Ácidos Graxos
AGE	Ácidos Graxos Essenciais
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGPIs	Ácidos Graxos Poliinsaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
ALA	Ácido Alfa Linolênico
BHE	Barreira Hematoencefálica
DAC	Doenças Arterial Coronariana
DCV	Doenças Cardiovasculares
DFA	Análise De Flutuação Destendenciada
DHA	Ácido Docosahexaenóico
ECoG	Eletrocorticograma
EEG	Eletroencefalograma
EP	Espectro De Potência
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
GNT	Grupo não suplementado
GT	Grupo suplementado
Gy	Gray
J/Kg	Joule Por Quilograma
Kgy	QuiloGray
LA	Ácidos Linoleico
LDL	Lipoproteína De Baixa Densidade
OC	Ondas Cerebrais
PA	Potenciais De Ação
PPS	Potenciais Pós-Sinápticos
RI	Radiação Ionizante
SAFA	Saturated Fatty Acid
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico

TF
W-3

Transformada De Fourier
Ômega-3

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Subdivisões do encéfalo. O cérebro está dividido em lóbulos com ligações entre si, cada lóbulo recebe o nome dos ossos do crânio que estão próximos. Adaptado de https://www.todamateria.com.br/cerebro/	19
FIGURA 2. Representação esquemática e vista histológica do neurônio. Fonte: BIGA et al., (2018).....	20
FIGURA 3. Representação da sinapse. A - Sinapse elétrica, um fluxo de íons ocorre por junções especializadas entre as células pré e pós-sinápticas, obtendo respostas quase imediatas. B- Sinapse química, substâncias, denominadas de neurotransmissores, se difundem entre os neurônios pré e pós-sinápticos e ao ligarem-se ao receptor específico no neurônio pós-sináptico transmitem a informação. Disponível em: https://sinapsaprender.wordpress.com/2014/02/24/sobre-sinapses-e-aprendizagem/	21
FIGURA 4. Representação do sinal de eletroencefalograma (EEG) dividido nas várias bandas de frequência estudadas. Disponível em https://raphaelvallat.com/bandpower.html	24
FIGURA 5. Comprimento de onda em metros e a frequência em Hertz, do espectro eletromagnético. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Espectro_Eletromagn%C3%A9tico.png	26
FIGURA 6. Cadeia carbônica dos ácidos graxos saturados e insaturados.	30
FIGURA 7. AGPIs da família ômega-3 (CARRAPEIRO, 2010)	31
FIGURA 8. AGPIs da família ômega-6 (CARRAPEIRO, 2010)	31
FIGURA 9. Etapas do delineamento experimental. M0 - os animais foram divididos em 2 grupos experimentais, de acordo com o tratamento. M1 – os animais foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento que receberam, a suplementação foi feita por meio de gavagem. M2 - realização da cirurgia para implante de eletrodos (item 2.1). M3 – realização do registro do ECoG 24h antes da irradiação (item 2.3). M4 – irradiação dos animais (item 2.2). M5 – realização do registro do ECoG 24h após a irradiação. M6 – realização do registro do ECoG 1 semana após a irradiação (item 2.3).	39

FIGURA 10. Acelerador linear Varian, modelo Clinac 600C (A), com os animais anestesiados e posicionados em decúbito dorso-ventral para irradiação da região de cabeça e pescoço (B). (Fonte: arquivo pessoal). 40

1. INTRODUÇÃO

O impacto da radiação ionizante (RI) na fisiologia humana tem sido relatado ao longo do último século. Apesar dos diversos estudos que relatam os malefícios da utilização da RI, a exposição à RI tem sido frequente: na realização de diagnósticos e tratamentos médicos, a partir de fatores ambientais, acidentes e terrorismo, ou mesmo por incidentes por inalação ou ingestão de material radioativo (BELTAZAR et al., 2016).

Um resultante da interação da radiação com a matéria viva são os efeitos biológicos podendo ser reversível ou não, dependendo basicamente do tempo de exposição (imediato ou tardio), do nível de dano (somático ou genético) e da dose absorvida (estocástico ou determinístico) (VELUDO, 2011).

A lesão cerebral induzida por radiação é frequentemente observada após irradiação cerebral parcial ou total, o que inclui déficits anatômicos e funcionais, estresse oxidativo, neurodegeneração, inibição da neurogênese e diferenciação, tumores cerebrais, comprometimento cognitivo e alteração na estrutura neural e plasticidade sináptica, que podem ser descritas em termos de lesão aguda e tardia (GREENE-SCHLOESSER, et al., 2012; SHARMA et al., 2018).

Os efeitos ocorrem quando um determinado número de células é submetido a um nível elevado de radiação. A quantidade de células alteradas pode variar, portanto, se um grande número de células for atingido pode causar o mal funcionamento do órgão atingido, mas se abranger um pequeno número de células os efeitos poderão ser imperceptíveis (OKUNO, 2013).

Quando a radiação interage com a matéria ocorre transferência de energia, o que pode provocar ionização e excitação de átomos e moléculas associadas, ocasionando alterações que podem ser temporárias ou permanentes nestas células levando conseqüentemente aos efeitos biológicos (VELUDO, 2011).

A resposta clínica a um efeito determinístico está diretamente relacionada a taxa de dose absorvida (KOLOMIYTSEVA et al., 2012). Nas células, a integridade da membrana garante a sinalização do metabolismo proteico e lipídico. No entanto, a radiação ionizante pode induzir a oxidação dos lipídios.

Os lipídios da dieta representam importante ferramenta no controle de enfermidades associadas aos hábitos alimentares modernos (PHILLIPS, 2013). Assim os ácidos graxos poliinsaturados (AGPIs), têm sido associados a eventos biológicos

como fluidez de membrana, transdução de sinal e expressão gênica (BORSONELO & GALDURÓZ, 2008; LI, 2015).

Os ácidos graxos (AG) são associados a diversos efeitos benéficos para a saúde, essenciais para o funcionamento do cérebro e transmissão de impulsos neurais, apresentando papel importante no desempenho cognitivo, no metabolismo de neurotransmissores e no desenvolvimento neural (CHALON et al., 2006).

Podem ser de cadeia curta, média e longa, saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, porém, os AGPIs não podem ser sintetizados pelo organismo sendo, portanto, considerados essenciais e devem ser obtidos através da dieta (RATNAYAK; GALLI, 2009).

Dentre os AGPIs, são encontrados a família do ômega-6 (N-6), nas formas de ácidos linoleico (LA) e araquidônico (AA) e a família do ômega-3 (N-3) como os ácidos alfa-linolênico (LNA), eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) (PERINI et al., 2010).

Sabe-se que os AGPIs constituem cerca de 20% do peso seco do cérebro e são críticos para o seu desenvolvimento normal, bem como para manutenção da estrutura da membrana e para função neuronal, embora o mecanismo exato da modulação da função neuronal ainda permaneça desconhecido (PERINI et al., 2010; YAMASHIMA, 2008).

Os AGPIs ômega-3 também são vistos como potenciais formas de tratamento para uma variedade de distúrbios do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, depressão e esquizofrenia (GROSSO et al., 2014; YASSINE et al., 2017). Podem melhorar o funcionamento cerebral durante o envelhecimento e apresentar diversos benefícios em uma série de doenças. O equilíbrio entre ômega 3 e ômega 6 no consumo alimentar é essencial para diminuir processos inflamatórios e manter a homeostasia (TEJADA et al., 2016; TREPANIER et al., 2015).

Uma vez que esses nutrientes possuem a capacidade de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, podem conseqüentemente, reduzir a excitabilidade neuronal, modificando a atividade elétrica cerebral (BANKS; ERICKSON, 2010).

A atividade elétrica cerebral está relacionada a uma série de fatores e comporta-se como parte de um sistema dinâmico determinístico não linear, reflete a atividade de dois tipos de biopotenciais: os pós-sinápticos dos neurônios e o potencial de ação (PESSOA et al., 2017). As correntes elétricas geradas na membrana neuronal

durante o fenômeno acima referido, se propagam no tecido nervoso e podem ser detectadas por meio do eletrocorticograma (ECoG) (GUEDES, 2005), técnica que permite o registro de sinais elétricos corticais, utilizando eletrodos que são implantados na superfície do córtex cerebral (HILL et al., 2012).

Nesta dissertação pretende-se analisar o efeito do AGPI, o ômega-3, sobre a atividade elétrica cortical em ratos Wistar adultos e seu possível efeito radio protetor à radiação X. Técnicas de dinâmica linear como a transformada de Fourier (TF) e o espectro de potência (EP) serão aplicadas na análise da atividade elétrica cortical, obtida através do registro do ECoG. Além desses métodos tradicionais de análises, também foi utilizado um método de dinâmica não linear, a Análise de Flutuação Destendenciada (Detrended Fluctuation Analysis – DFA), e que possibilita analisar a dinâmica de sistemas complexos, como é a atividade cortical, a partir da série unidimensional obtida pelo registro do ECoG (LOPES, 2013; MACHADO et al., 2012; MANDELROT, 1975; SIMÃO; SALMON; CARVALHO, 2008).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso (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 espinal, gânglios e os nervos cranianos e espinais (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

O SN coordena as ações voluntárias e involuntárias do organismo e transmite sinais para as diferentes partes do corpo (MACHADO, 2014). É responsável por detectar estímulos e conduzir a informação através dos nervos até o encéfalo e medula, também integra informação sensorial e motora, quando ocorre um estímulo, o SN é responsável por provocar uma resposta motora apropriada, por meio de nervos cranianos e espinais, estimulando a contração de músculos e à secreção de glândulas (BIGA et. al., 2018).

Está dividido anatomicamente em sistema nervoso central (SNC), encontrado dentro do esqueleto axial, que compreende o encéfalo e medula e o sistema nervoso periférico (SNP), fora desse esqueleto, formado por nervos, gânglios e terminações nervosas (BEAR et al., 2017).

O SN possui funções vitais para o pleno funcionamento do organismo, recebe os estímulos ambientais a partir dos receptores sensoriais do SNP e os direciona para o SNC, que processa as informações, gera respostas, organiza e coordena o funcionamento de quase todas as funções do organismo, como as funções motoras, viscerais, endócrinas e psíquicas (HAINES, 2006).

O cérebro é o órgão mais desenvolvido do encéfalo e é responsável pelo recebimento, processamento e resposta aos estímulos do próprio organismo ou do ambiente. Constitui a maior porção do sistema nervoso, dividido em dois hemisférios (direito e esquerdo) (FIGURA 1) (GUYTON; HALL, 2017). Cada hemisfério coordena o lado do corpo que lhe é contrário, comunicam-se por meio de uma estrutura fibrosa (corpo caloso), que cruza a fissura longitudinal do cérebro (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Fisicamente o córtex cerebral, pode ser dividido em quatro lobos ou lóbulos visíveis, que recebem o nome da estrutura óssea que os protege (FIGURA 1). O quinto

lobo é chamado de insula e está localizado na parte interna e central do cérebro, abaixo do lobo temporal (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

No cérebro são feitas a maioria das aquisições dos sinais do Eletroencefalograma (EEG), onde os biopotenciais obtidos são originários da atividade elétrica entre neurônios, transmitida para o SNC em maior parte através dos impulsos nervosos, chamados potenciais de ação (PA) (WEBSTER, 2009).

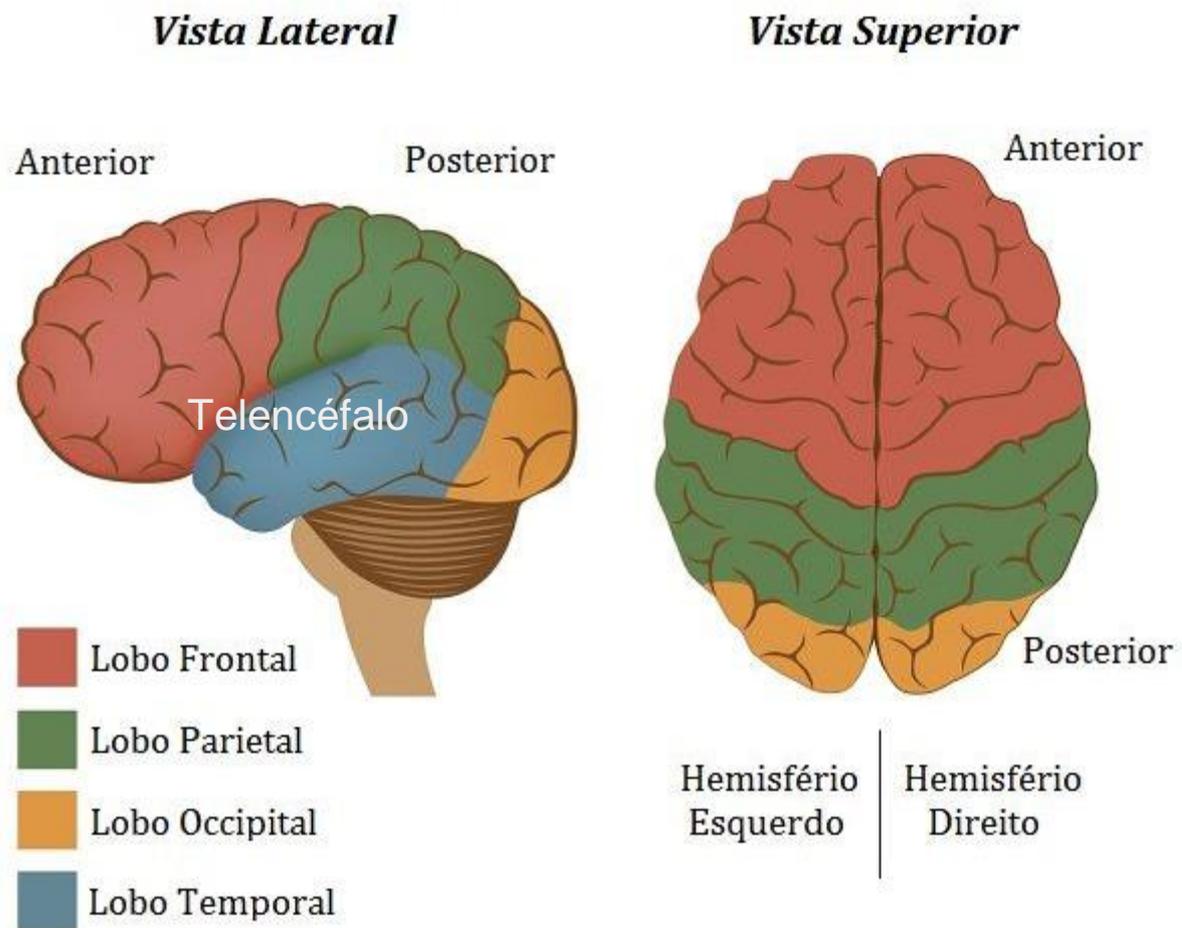


Figura 1. Subdivisões do encéfalo. O cérebro está dividido em lóbulos com ligações entre si, cada lóbulo recebe o nome dos ossos do crânio que estão próximos. Adaptado de <https://www.todamateria.com.br/cerebro/>

O SN possui mais de 100 bilhões de neurônios, que são células especializadas que tem capacidade de responder a um estímulo e transformá-lo em potencial de ação (BIGA et al., 2018). Essas células são responsáveis pela recepção, transmissão e processamento de estímulos (SILVERTHORN, 2010).

O sistema nervoso é formado basicamente por dois grupos de células que são os neurônios e as células da glia. Os neurônios são unidades funcionais e especializadas

do sistema nervoso, que possuem processos longos (Dentritos), que se estendem a partir do corpo celular e recebem sinais de outros neurônios, levando-os até o núcleo. O núcleo é responsável por processar as informações e as repassar ao axônio, que irão transmitir esses sinais a outros neurônios (SILVERTHORN, 2010).

Os neurônios são células excitáveis, que se comunicam por meio de sinais elétricos, através do transporte de íons por todo axônio, agindo como cabos elétricos (FIGURA 2) (SILVA, SPATTI, FLAUZINO, 2010). Enquanto as células da glia influenciam a atividade global do cérebro, resultando no seu bom funcionamento individual e coletivo (BEAR, 2017).

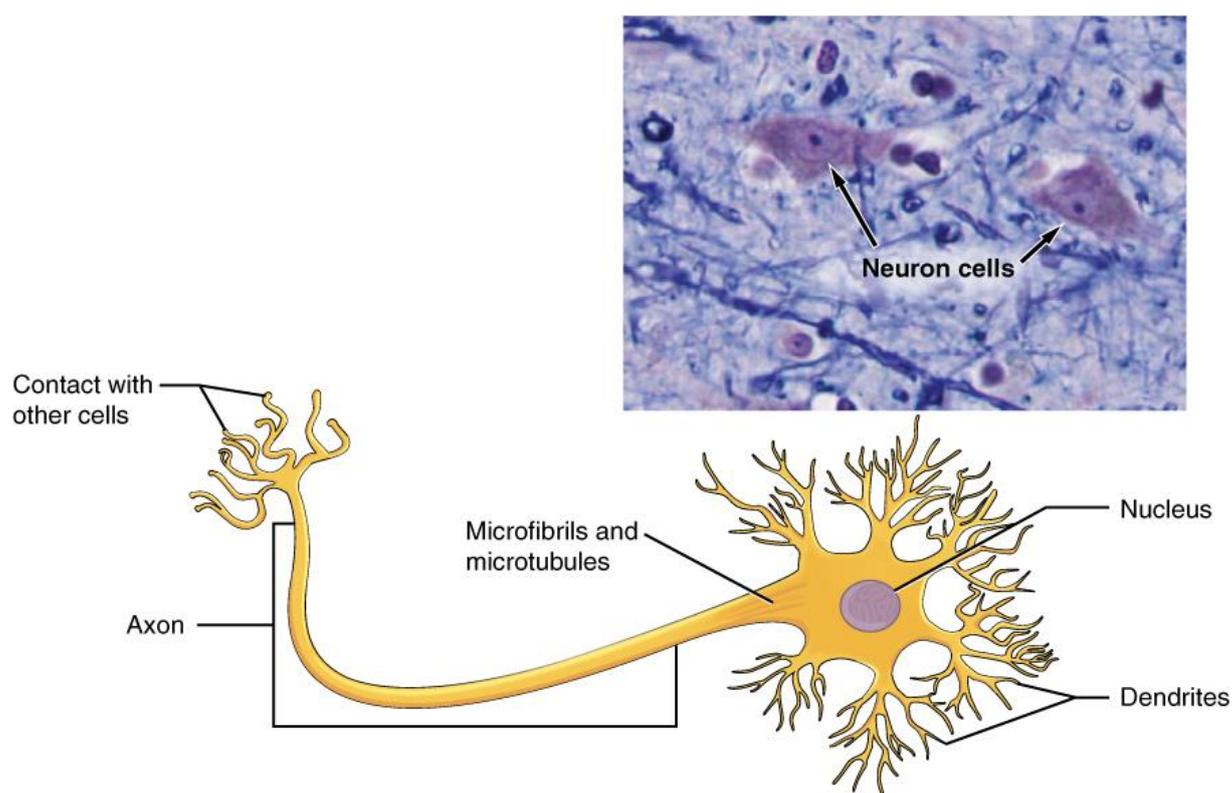


FIGURA 2. Representação esquemática e vista histológica do neurônio. Fonte: BIGA et al., (2018)

A comunicação é feita através de sinapses (FIGURA 3), que consiste na junção especializada de um terminal axônico com outro neurônio, onde ocorrem os processos de transferência de informações em forma de impulsos elétricos ou química, através de neurotransmissores, gerando uma atividade elétrica cerebral. (LENT, 2004; PURVES et al, 2008).

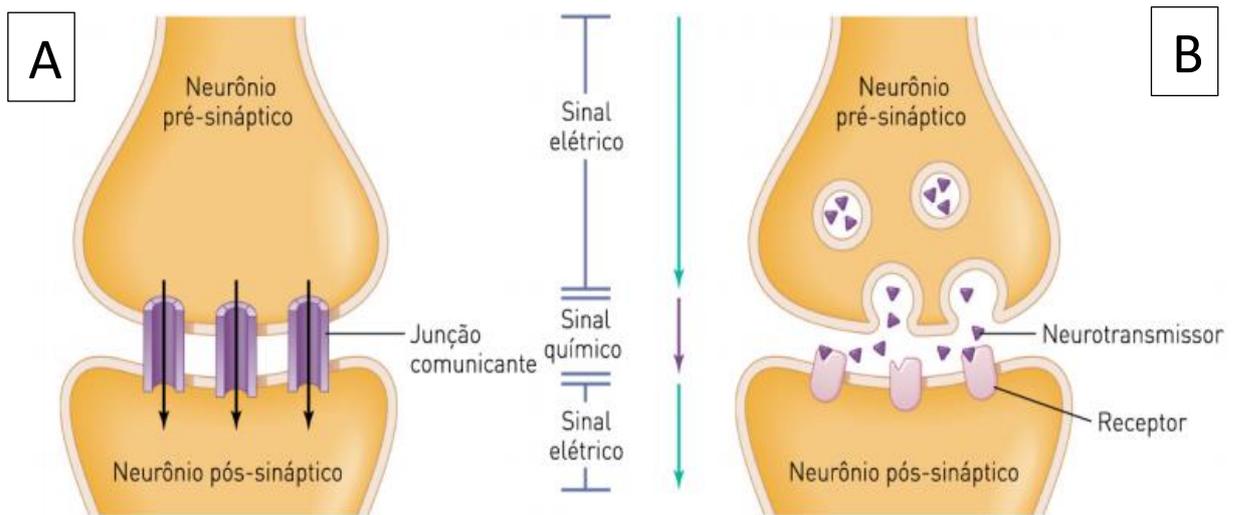


FIGURA 3. Representação da sinapse. A - Sinapse elétrica, um fluxo de íons ocorre por junções especializadas entre as células pré e pós-sinápticas, obtendo respostas quase imediatas. B- Sinapse química, substâncias, denominadas de neurotransmissores, se difundem entre os neurônios pré e pós-sinápticos e ao ligarem-se ao receptor específico no neurônio pós-sináptico transmitem a informação. Disponível em: <https://sinapsaprender.wordpress.com/2014/02/24/sobre-sinapses-e-aprendizagem/>

As sinapses químicas, iniciam no terminal axonal da célula pré-sináptica. O neurônio pré-sináptico libera um neurotransmissor que se liga a receptores localizados na célula pós-sináptica. As vesículas sinápticas presentes na célula pré-sináptica armazenam os neurotransmissores. A membrana dendrítica apresenta os receptores, responsáveis por detectar os neurotransmissores na fenda sináptica. E assim, a informação que percorre o axônio na forma de impulsos elétricos, é convertida, no terminal axonal, em um sinal químico que passa pela fenda sináptica e, na membrana pós-sináptica, é convertido novamente em sinal elétrico (BEAR, M.F., CONNORS, B.W. & PARADISO, M.A, 2002; PURVES et al, 2008).

Na sinapse elétrica, não há participação de neurotransmissores, as membranas pré-sinápticas e pós-sinápticas estão ligadas por canais, que são capazes de transportar corrente elétrica, obtendo respostas quase imediatas (GUYTON e HALL, 2017; KANDEL, et al., 2014).

Os neurônios são as unidades estruturais fundamentais do SN, pois possuem a capacidade de gerar e transmitir sinais elétricos, porém não podem realizar por si só as complexas funções cerebrais, tendo de atuar em circuitos ou redes neurais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O cérebro é o órgão mais importante do SNC e mais sensível aos danos causados as redes neurais, por radicais livres, devido ao alto uso de oxigênio, sua alta concentração de AGPIs e sua baixa concentração de moléculas antioxidantes em comparação com outros tecidos. No SNC o estresse oxidativo resulta em quadros agudos e crônicos (OKUNO, 2013; SALIBA, 2014) com reflexo na sua eletrofisiologia.

2.2 ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL

A atividade elétrica dos neurônios ocorre pela criação de potenciais de ação e por potenciais pós-sinápticos (PPS). O neurônio possui um axônio cuja membrana excitável que permite a gênese e propagação de corrente através dele, um processo no qual a velocidade de propagação dessa atividade elétrica depende da camada de bainha de mielina que recobre o axônio (BEAR, 2017).

Os PPS estão ligados aos fenômenos que ocorrem na membrana pós-sináptica. Quando o potencial de ação chega à sinapse, ocorre a secreção de uma substância química (neurotransmissor), que causa uma mudança na permeabilidade da membrana pós-sináptica do próximo neurônio. Como resultado, os íons atravessam a membrana e é criada uma diferença no potencial da membrana pós-sináptica, que controla o disparo de um potencial de ação no neurônio pós-sináptico (KANDEL e al., 2014).

Todo o processo cerebral ocorre por meio de atividade elétrica das células cerebrais. A atividade elétrica cerebral é o resultado do somatório das interações dos bilhões de neurônios, que ao receber estímulo, sofre alterações químicas e produzem ondas elétricas ou impulsos nervosos, que são repassados uns para os outros, formando uma rede de informações (SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010).

As frequências dessas ondas são medidas em ciclos por segundo ou Hertz (Hz). As ondas cerebrais (OC) mudam de frequência baseando-se nas atividades elétricas dos neurônios, que estão relacionados com mudanças de estados de consciência (RIOS, GLANZMANN; 2016).

As características dos ritmos cerebrais diferem de acordo com a idade, estado de vigília, sono, coma e ruídos, dentre outros. É possível diferenciar os ritmos da atividade cerebral pelas faixas de frequência, medidas em Hertz (Hz), agregadas a cada uma delas (SANEI; CHAMBERS, 2007). Os ritmos são caracterizados por sua

faixa de frequência e amplitude relativa. As bandas de frequências mais analisadas são: Delta, Teta, Alfa e Beta (FIGURA 4) (SÖRNMO; LAGUNA, 2005). Onde:

O ritmo Delta (δ) corresponde ao intervalo de frequência de 0,5 a 4 Hz, sendo consideradas oscilações mais lentas, sua amplitude é menor que 30 microvolts. Esse ritmo está associado ao sono profundo, estado de coma, efeito de analgésicos e enfermidades cerebrais graves, com origem cortical (BEAR; CONNONRS; PARIDISO, 2016; TATUM et al., 2008).

O ritmo Teta (θ) corresponde ao intervalo de frequência de frequência de 4 a 8 Hz e amplitude e inferior a 15 microvolts. Geralmente pode ser registrada na região frontal do crânio. Ocorre tanto no estado de vigília quanto durante o sono (TATUM et al., 2008; BEAR; CONNONRS; PARIDISO, 2016) embora possa ser um bom indicativo de sonolência (RAO, 2013).

O ritmo Alfa (α) ocorre na região posterior do crânio, com maior intensidade na região occipital. Apresentam uma faixa de frequência de 8 a 12 Hz, relacionado a estados nos quais o indivíduo está tranquilo, mas acordado, melhor detectado na região occipital (TATUM et al., 2008; RAO, 2013).

O ritmo Beta (β) corresponde ao intervalo de frequência de 12 a 30 Hz, de baixa amplitude, inferior a 20 microvolts. O sinal desse ritmo é encontrado nas regiões frontal e central do crânio é dominante durante o estado de vigília, relacionada aos processos de atenção, concentração, cognição (TATUM et al., 2008; NETO, 2013).

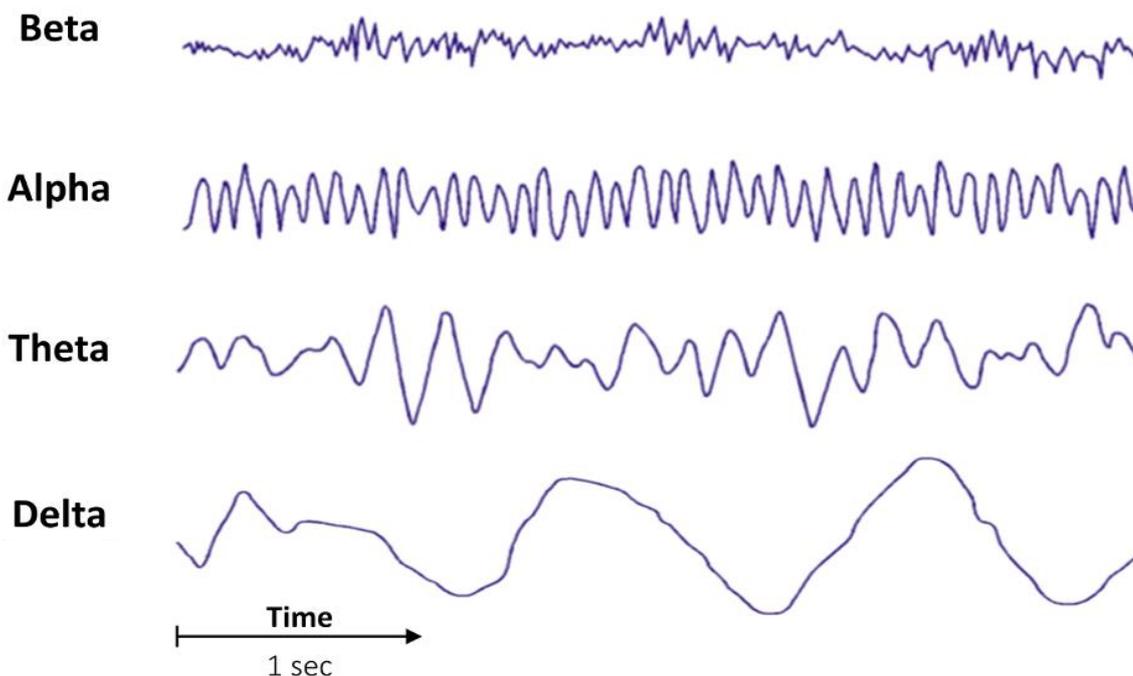


FIGURA 4. Representação do sinal de eletroencefalograma (EEG) dividido nas várias bandas de frequência estudadas. Disponível em <https://raphaelvallat.com/bandpower.html>

A atividade de milhões de neurônios pode ser registrada através de um exame de eletroencefalografia (DA MOTA GOMES, 2015). O eletroencefalograma (EEG) mede a atividade elétrica cerebral, a partir de eletrodos colocados ao longo do couro cabeludo, em diferentes regiões da cabeça. É uma forma de captação do sinal não invasiva, permite a medição das alterações de potencial ao longo do tempo entre um eletrodo (ativo) e um outro de referência (passivo) acoplados a um amplificador operacional (FREEMAN; QUIROGA, 2012).

Na medição de EEG são utilizados sistemas de aquisição com eletrodos que são colocados no escalpo do paciente e conectados a uma plataforma de aquisição e os sinais amplificados em milhares de vezes. Os amplificadores estão ligados a um computador, onde os conversores transformam o sinal analógico em digital para que posteriormente se faça a visualização e processamento dos dados recolhidos e estes possam ser analisados pelo médico ou pesquisador (MONTENEGRO et al., 2018).

Os eletrodos de aquisição também podem ser implantados cirurgicamente na superfície do córtex, como é o caso do eletrocorticograma (ECoG) (WOLPAW; WOLPAW, 2012).

De acordo com HAIDER, ISHAK e ADZNAN (2010), O EEG apresenta vantagens em relação ao ECoG, por ser uma técnica não invasiva e não representar riscos ao

paciente, permite localizar atividades cerebrais que envolvem muitos neurônios, apresenta dados suficientes para um diagnóstico neurológico e os custos de aquisição são relativamente reduzidos. Já o ECoG quando comparado ao EEG, apresenta resolução superior à do EEG, onde uma pequena área fornece muita informação, permite o registro de sinais com menor ruído, pois são captados próximo da fonte e mais informações podem ser extraídas dos sinais.

O registro da atividade elétrica cerebral e a avaliação dos elementos eletrográficos dos sinais de EEG são de grande importância para o diagnóstico de diversas enfermidades, permitindo identificar padrões anormais que indiquem uma possível patologia (CANTARELLI; JÚNIOR; JR, 2016), inclusive aqueles produzidos como efeito diretos ou indiretos da exposição a RI.

2.3 RADIAÇÕES

Radiações são campos elétrico e magnético variáveis e perpendiculares entre si, que não precisam de meio para se propagar, podem se propagam através do vácuo ou através da matéria, no qual os campos elétricos e magnéticos se alternam em forma de onda (eletromagnética) ou de partícula (corpúscular) (BITELLI, 2006; OKUNO, 2013), podem ser geradas pela ação do homem, sendo produzidas em aceleradores de partículas ou reatores, ou por fontes naturais, emitidas naturalmente de núcleos de materiais radioativos (OKUNO, 2013; SALIBA, 2014).

As radiações podem ser classificadas quanto a forma de propagação e quanto a forma de interação com a matéria. Quanto a forma de propagação, é classificada como eletromagnética quando a energia se propaga por ondas eletromagnéticas ou de forma corpúscular, quando por partículas carregadas (OKUNO, 2013).

Cada tipo de onda é produzido por um dispositivo diferente, as ondas de rádio são produzidas por circuitos elétricos oscilantes, enquanto os raios-x são frequências muito altas, obtidos por oscilações que ocorrem em nível atômico ou através da desaceleração brusca de elétrons (SALIBA, 2014).

As radiações corpúsculares são representadas por partículas carregadas tais como: α (alfa), β^+ (pósitron), β^- (négatron) e prótons, que pode interagir com o meio causando grande ionização das moléculas presentes (BITELLI, 2006).

As ondas eletromagnéticas são ondas transversais que não precisam de meio para se propagar, se propagam no vácuo, no qual os campos elétricos e magnéticos se

alternam. O espectro eletromagnético inclui as ondas eletromagnéticas com suas frequências e comprimentos de ondas correspondente (FIGURA 5). Cada tipo de onda eletromagnética é produzido por um dispositivo diferente. Por exemplo: ondas de rádio por meio de circuitos elétricos oscilantes e os raios-x que são frequências muito altas, são obtidos por oscilações que ocorrem em nível atômico, ou pela desaceleração brusca de elétrons.

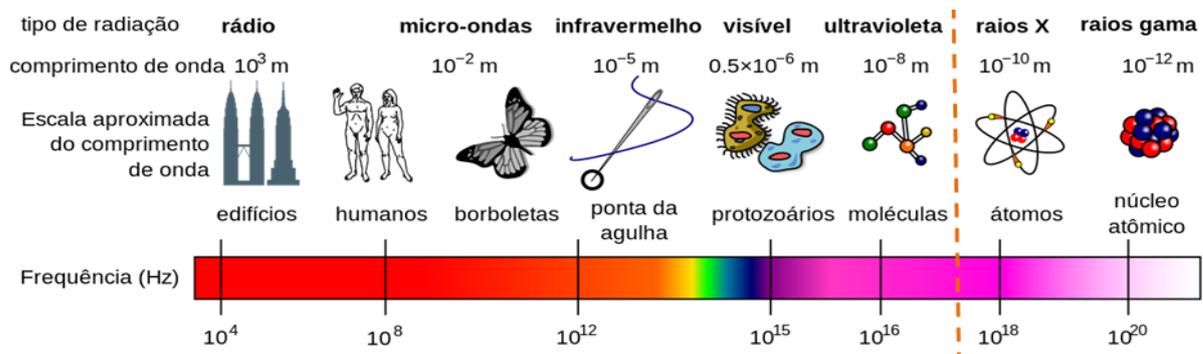


FIGURA 5. Comprimento de onda em metros e a frequência em Hertz, do espectro eletromagnético. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Espectro_Eletromagn%C3%A9tico.png

A radiação eletromagnética, dependendo de sua frequência e comprimento de onda (λ) possui determinada energia que ao interagir com a matéria, pode ser classificada como: radiação ionizante ou não ionizante (BITELLI, 2006).

As radiações não ionizantes interagem com o meio podendo interferir nas biomoléculas excitando os elétrons, ou seja, alterando de um nível energético a outro, como os raios ultravioletas, infravermelho, as ondas de radiofrequência, o laser, as micro-ondas e a luz visível (BITELLI, 2006). Não possuem energia suficiente para remover os elétrons dos átomos ou moléculas com o qual interagem, porém podem quebrar moléculas e ligações químicas (OKUNO, YOSHIMURA, 2016).

As RI possuem energia suficiente para arrancar elétrons de um átomo, produzindo pares de íons, como à radiação γ (gama) e os raios X. Possuem um alto potencial energético e podem modificar os corpos com os quais interagem, retirando elétrons das camadas eletrônicas mais externas dos átomos das moléculas (OKUNO, 2013). As radiações ionizantes são bastante penetrantes, quando comparadas aos demais tipos, causando reações adversas que variam de acordo com o sexo, volume, local irradiado, dose, fracionamento, idade e das condições clínicas do paciente (CARDOSO, 2017).

Segundo OKUNO e YOSHIMURA (2016) “uma radiação é considerada ionizante se for capaz de arrancar um elétron de um átomo ou de uma molécula, ao qual ele está ligado por força elétrica, caso contrário é considerada não ionizante”.

A energia decorrente da radiação é normalmente expressa na unidade joules (J). Para medir a quantidade de energia absorvida pelo sistema biológico utiliza-se a unidade dose absorvida expressa em Gray (Gy), que equivale a um Joule por quilograma (J/kg) e seu múltiplo mais utilizado é o quiloGray (KGy) (LUCA, 2003; MAHAPATRA, 2005).

As radiações ionizantes causam reações adversas ao sistema biológico, que são mediados por uma série de fenômenos físicos, químicos, bioquímicos e celulares iniciados após a absorção da radiação (BLADEN et al., 2012; MITCHELL et al., 2000).

2.4 EFEITO DAS RADIAÇÕES NO ORGANISMO

A exposição às radiações ionizantes, pode a depender da dose causar graves injúrias ao organismo, de forma direta e indireta, agindo diretamente sobre os tecidos e interferindo nos processos fisiológicos celulares e indiretamente formando radicais livres, como por exemplo na radiólise da água. A radiação ionizante ao interagir com a água, provoca a formação de radicais livres e do peróxido de hidrogênio, que danificam estruturas celulares, como o DNA, enzimas e constituintes da membrana (LECCIA et al., 1993; NAMBIAR, et al., 2011). Esses efeitos permitem que ocorra peroxidação lipídica, desnaturação proteica e alterações na estrutura dos ácidos nucleicos, (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015; SANKARANARAYANAN, 2006) apoptose, ou perda da capacidade de se dividir (SALIBA, 2014).

Os efeitos da radiação também podem ser classificados como imediatos e tardios. Os efeitos agudos da radiação são resultado de uma irradiação extremamente alta, que podem provocar modificações nas células mais sensíveis do organismo, nos tecidos que apresentam maior capacidade proliferativa, como gônadas, epiderme, mucosas e medula óssea e podem se manifestar em horas, dias ou semanas após a exposição (SILVA, GALANTE, MANZI, 2011). Estes efeitos se dividem em síndrome hematopoiética, síndrome gastrointestinal, síndrome pulmonar e síndrome cerebral, configurando a SAR (Síndrome aguda da radiação) (MARTA et al., 2011; VELUDO, 2011). Ocorrem nas primeiras semanas e prevalecem nos tecidos de alto índice de proliferação celular. Os principais que ocorrem no decorrer do tratamento da

radioterapia são: mucosite, disfagia, disfonia, xerostomia, alteração do paladar, infecções e perda de peso (MARTA et al., 2011).

Já os efeitos tardios ocorrem, de meses a anos, após o término da irradiação, quando as doses de tolerância dos tecidos normais são ultrapassadas, manifestando-se por meio de atrofia e fibroses. As alterações de caráter genético são raramente observadas em tecidos que apresentam pouca atividade mitótica (SROUSSI et al., 2017). Em tecidos que apresentam pouca atividade mitótica, de resposta prolongada e menos vulnerabilidade a apoptose (MARTA et al., 2011). Os efeitos tardios que se destacam são as ulcerações das mucosas, alterações hormonais, queda de cabelo, mielite cervical, osteorradionecrose, atrofia dos tecidos, alterações auditivas e oftalmológicas, edema, atenuação do fluxo de saliva e perda dos dentes. Em geral, quanto maior a dose por fração de radioterapia, maior a probabilidade de ocorrerem efeitos tardios (ROLIM et al., 2011).

Os efeitos na região de cabeça e pescoço, são descritos como efeitos mais evidentes por esta ser uma área composta por estruturas com diferentes radiosensibilidades como, tecido epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso (JHAM, FREIRE, 2006).

A exposição à radiação propicia a formação ROS (espécies reativas de oxigênio) derivado principalmente da radiólise da água com a formação de radicais livres ($H\bullet$ e $OH\bullet$) que são altamente reativos, levando ao rompimento de interações intermoleculares do tipo pontes de hidrogênio e alterações morfofuncionais de estruturas de componentes celulares (OKUNO, et al., 2010).

A ação dos radicais livres desencadeia processo de lipoperoxidação em ácidos graxos poliinsaturados (HALLIWELL, 1999). Os produtos finais da lipoperoxidação são altamente reativos e tem sido demonstrado que podem reagir diretamente com o DNA e causar danos genéticos ou serem metabolizados a epóxidos, conhecidos como agentes alquilantes de DNA com alta atividade mutagênica (DUXIN; WATER, 2015).

O cérebro é o órgão mais importante do SNC e mais sensível aos danos induzidos por radicais livres devido ao alto uso de oxigênio, sua alta concentração de ácidos graxos poliinsaturados e sua baixa concentração de moléculas antioxidantes em comparação com outros tecidos (SALIBA, 2014).

O registro do EEG pode ser utilizado para o estudo dos efeitos da radiação ionizante no cérebro. H. Davis e P. Davis (1939) foram os primeiros autores que

fizeram isso e revelaram mudanças significativas na atividade elétrica cerebral em macacos irradiados.

Nos sobreviventes de bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki, foram observados vários picos, assimetria de amplitudes nas áreas temporais e outros sinais subcorticais em 27 sobreviventes com sintomas agudos de radiação e três apresentaram atividade epileptiforme no EEG (LOGANOVSKY, YURYEV, 2001).

A radioterapia na região de cabeça e pescoço também pode levar à perda de peso devido à perda de massa livre de gordura, alterações metabólicas que afetam o apetite e a força do paciente, a constrição do esôfago causada pela radiação, também, as toxicidades agudas e tardias que surgem na área do tratamento e a lesão tecidual que afetam a capacidade de se alimentar do paciente, levando-o a um estágio de caquexia (OTTOSSON et al., 2013).

No SNC, estresse oxidativo resulta em quadros agudos e crônicos, daí a importância da proteção contra os danos produzidos pela RI e radicais livres (OKUNO, 2013).

2.5 ÁCIDOS GRAXOS

Os lipídeos constituem cerca de 34% da energia na dieta, que quando em excesso é armazenada nas células adiposas, desempenham importantes funções celulares, atuam na estrutura, fluidez e funcionalidade das membranas, nos processos metabólicos e produção de eicosanoides (OLIVEIRA et al, 2012, TVRZICKA et al, 2011).

Dentre os lipídeos são encontrados os ácidos graxos, que são ácidos orgânicos com moléculas lineares que podem ter de 4 a 22 carbonos em sua estrutura (R-COOH), possuem uma extremidade metil, uma cadeia de hidrocarboneto (R) e um grupamento terminal carboxílico (FIGURA 6) (MA, HALADE, LINDSEY, 2012; TVRZICKA et al, 2011).

Os AG podem ser classificados quanto ao tamanho da cadeia carbônica e de acordo com sua saturação de moléculas de carbono. Quanto ao tamanho da cadeia carbônica, são classificados como ácidos graxos de cadeia curta (2 a 4 átomos de carbono), de cadeia média (6 a 10 átomos de carbono) e cadeia longa (acima de 12 átomos de carbono) (PERINI et al.,2010; RAPOSO, 2010).

Quanto a saturação, os que apresentam apenas ligações simples, são chamados saturados (AGS), quando há uma dupla ligação, monoinsaturados (AGM) e quando existem duas ou mais insaturações são classificados como poliinsaturados (AGPIs) (RAPOSO, 2010).

A cadeia carbônica de um AG saturado é geralmente uma forma estendida, uma vez que esta conformação linear, flexível, é o estado de maior energia. Em contraste, os AG insaturados contêm dobramentos rígidos em suas cadeias carbônicas, pois as duplas ligações não giram e uma angulação de 30 graus é produzida para cada uma das duplas ligações presentes (FIGURA 6) (CURI, 2002). São comumente associados a doenças cardiovasculares (DCV), dislipidemia, inflamação crônica, resistência à insulina (ESTADELLA et al., 2013), obesidade e alterações morfológicas (CAMPOS-SILVA et al, 2015).

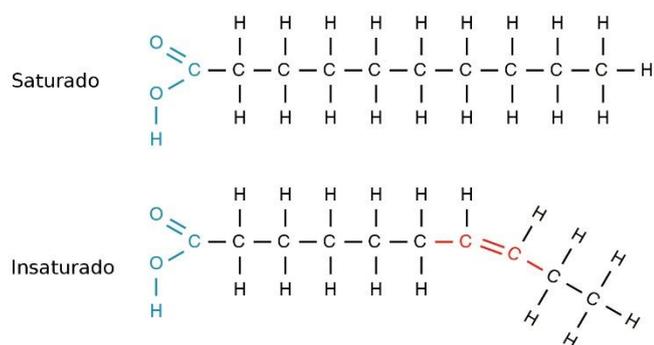


FIGURA 6. Cadeia carbônica dos ácidos graxos saturados e insaturados.

Disponível em: <https://www.infoescola.com/bioquimica/lipidios>

Os AGM são geralmente encontrados em óleos de origem vegetal, como óleos de oliva e girassol, mas, também podem estar presentes em carnes vermelhas, produtos lácteos gordurosos, nozes, abacate e óleo de canola (LEWINSKA et al., 2015; ORSAVOVA et al., 2015). Podem ter efeitos positivos nas DCV e doenças arterial coronariana e leva a diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) (JORIS E MENSINK, 2016).

Os AGPIs são classificados ainda quanto à localização da primeira insaturação a partir do terminal metil, o que define a nomenclatura ômega (ω). Assim, temos as famílias ω -9, ω -6 e ω -3, representadas pelos ácidos oleico, linoleico e linolênico

respectivamente, que diferem na posição da sua ligação final de carbono e do ácido que são sintetizados (CRUPI et al., 2013; DI MINNO et al., 2012).

Dentre os AGPIs, ω -3, o ácido alfa-linolênico (ALA), é encontrado em peixes marinhos (bacalhau, salmão, atum, sardinha) e produtos de origem vegetal, como óleo de canola, soja, milho, girassol (CRUPI et al., 2013, LEWINSKA et al., 2015), sendo precursor do EPA (ácido eicosapentaenóico) e do DHA (ácido docosahexaenóico), ambos de cadeia longa (FIGURA 7) (BARCELÓ-COBLIJN E MURPHY, 2009). Os ω -6, ácido linoleico, precursor do ácido araquidônico, possuem a primeira dupla ligação no terceiro e no sexto átomos de carbono a partir do carbono metílico terminal, respectivamente (FIGURA 8) (PERINI et al, 2010).

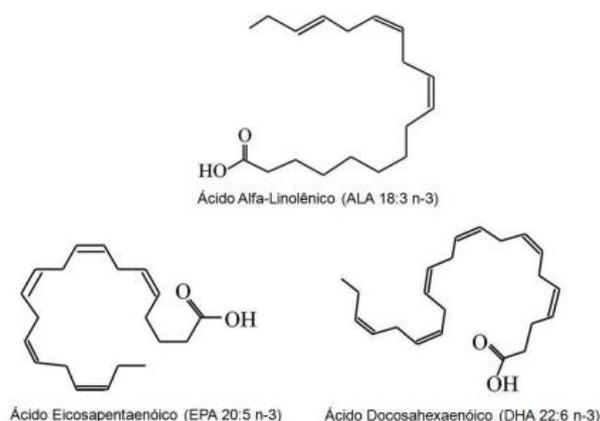


FIGURA 7. AGPIs da família ômega-3 (CARRAPEIRO, 2010)

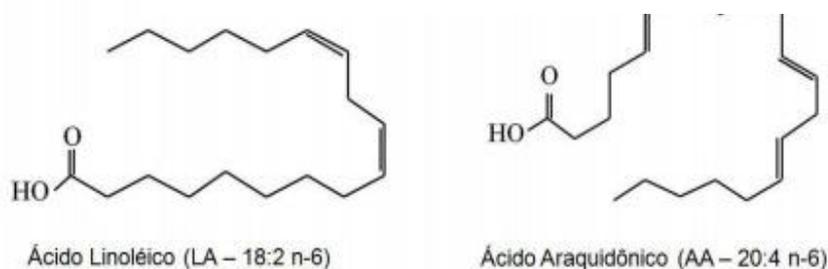


FIGURA 8. AGPIs da família ômega-6 (CARRAPEIRO, 2010)

Os ácidos linoleicos (ω -6) e α linolênico (ω -3) são ácidos graxos considerados essenciais (AGE), que devem ser obtidos através da dieta, pois os mamíferos não são capazes de sintetizá-los. Estes atuam na manutenção de condições homeostáticas (GROSSO et al., 2014), possibilitando ao organismo sintetizar os demais AG de suas famílias, pela ação de enzimas alongases e dessaturases (GROSSO et al., 2014). O

processo de síntese dos ácidos graxos essenciais acontece no retículo endoplasmático liso, predominantemente nas células hepáticas, onde as alongases atuam adicionando dois átomos de carbono à parte inicial da cadeia, e as dessaturases agem oxidando dois carbonos da cadeia, a partir da β -oxidação nos peroxissomos (NIEMAN et al., 2009; SIMOPOULOS, 2016).

Os benefícios dos ácidos graxos estão relacionados à sua incorporação nas membranas celulares, promovendo mudanças na sua fluidez e função, bem como alterações na expressão gênica e produção de eicosanoides (DI MINNO et al., 2012; RIEDIGER et al., 2009). Os AGs na forma de triacilgliceróis atuam como fonte principal de energia (cerca de 25-35% do total consumo de energia em humanos) (KREMMYDA et al., 2011) também são mediadores fundamentais de vias de sinalização e parte da estrutura e função das membranas celulares (ORSAVOVA et al., 2015). O aumento da fluidez da membrana, afeta o número de receptores, o funcionamento e os níveis de neurotransmissores de serotonina no cérebro (PARK et al., 2012).

Os AG da série ω -3 e os ω -6 exercem funções metabólicas e celulares no organismo, alterando processos, incorporados aos fosfolipídios das membranas das células otimizando sua função biológica, principalmente nos tecidos do cérebro, retina, testículos, coração, fígado e rins (HARNACK, ANDERSEN & SOMOZA, 2009). Ainda podem atuar na prevenção e tratamento de enfermidades cardiovasculares, doenças inflamatórias, infecções e podem reduzir a ocorrência de lesões e alterações imunológicas (ANDRADE & DO CARMO, 2006; CALDER, 2006).

Os AG também atuam no funcionamento de diversos órgãos e sistemas, basicamente por sua conversão em eicosanoides, mediadores lipídicos farmacológicos que incluem, prostaglandinas, leucotrienos, que estão associados a atividades pró-inflamatórias e pró-trombóticas e as tromboxanas e as lipoxinas, que estão associados às propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas (CURI et al., 2013; MCKENNEY, SICA, 2007), que exercem um papel regulador tanto nas condições fisiológicas normais como nas condições mórbidas (ALMEIDA et al., 2009).

Os AGPIs da série ômega 3 são importantes no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central. Por ação de enzimas fosfolipases, os AGPIs esterificados em fosfolipídios de membrana podem ser mobilizados das membranas, atuando em processos de transdução de sinal em neurônios e outros tipos celulares (FAROOQUI & HORROCKS 2006). Atuam no crescimento e

desenvolvimento neuronal e como moduladores críticos da função cerebral e mecanismos de estresse oxidativo. O DHA é o principal ácido graxo do cérebro, que se acumula nas membranas lipídicas e sinápticas no córtex, representa até 35% do conteúdo da membrana sináptica (TAHA et al., 2010).

2.6 OMEGA-3 E O SISTEMA NERVOSO

Depois do tecido adiposo, o SNC possui o maior conteúdo de lipídeos do corpo humano, onde o cérebro contém cerca de 60% desse conteúdo lipídico. São encontrados principalmente na membrana neuronal (cerca de 50%) e na bainha de mielina (cerca de 70%) (ELSHARBINY; EMARA; GOBOUT, 2013). As membranas celulares neuronais contêm fosfolipídios precursores de mensageiros lipídicos específicos, que participam da cascata de sinalização neuronal (FORSYTH; GAUTIER; SALEM, 2017). Assim os ácidos graxos estão entre as moléculas mais importantes que determinam a integridade e desenvolvimento cerebral. Há evidências que os AGPIs alteram a excitabilidade neuronal e são neuroprotetores (ABD-ELGHAFOR et al., 2016)

Os AGPI n-3 possuem efeitos supressores, como inibição da proliferação de linfócitos, produção de anticorpos e citocinas, expressão de moléculas de adesão e ativação das células Natural Killers (PERINI et al., 2010). A suplementação com ácidos graxos da família ômega-3 pode representar uma tática na redução da formação de citocinas pró-inflamatórias, maximizando a tolerância metabólica dos substratos energéticos e atenuando o catabolismo proteico, com a finalidade de melhorar o prognóstico de cura de pacientes com câncer (GÁROFOLO; PETRILLI, 2006).

O cérebro de mamíferos apresenta altas concentrações de lipídios, encontrados principalmente na membrana neuronal (cerca de 50%) e na bainha de mielina (cerca de 70%) (BROADHURST et al., 2002). As membranas das células neurais apresentam grandes concentrações de AGPIs, em especial o DHA, o EPA e o AA (ácido araquidônico) (DYALL, 2015; CHEN et al., 2008), dos 60% do conteúdo lipídico no cérebro, cerca de 40% são de AGPIs e desses cerca de 10% são de AA e 15% de DHA (MCNAMARA; VANNESI; VALENTINE, 2015).

Os AG são moléculas importantes para a integridade e o desenvolvimento cerebral, bem como para manutenção da estrutura das membranas e função neuronal

(YAMASHIMA, 2008), podendo alterar a excitabilidade neuronal e atuar como neuroprotetores além de possuir atividade anticonvulsivante (ABD-ELGHAFOR et al., 2016), promovem neurogênese, neuroplasticidade (CRUPI et al., 2013; TANG et al., 2016) atuam na maturação do circuito cortical (MCNAMARA et al., 2015) e pode exibir efeitos neurotróficos (SABLE, KALE, & JOSHI, 2013). São capazes de promover alterações na função cerebral, pois quando incorporados à membrana dos neurônios, alteram suas características físico-químicas, podendo assim participar ativamente de processos de sinalização celular (FAROOQUI, 2009).

Durante o desenvolvimento e maturação do SNC, o cérebro utiliza grandes quantidades de DHA principalmente para síntese de novas membranas celulares (INNIS, 2007), por ação de fosfolipases, os AGPIs são esterificados em fosfolipídios de membrana e podem ser mobilizados para atuar em processos de transdução de sinal em neurônios e outros tipos celulares (ONG, et al., 2015). Podem se difundir através da barreira hematoencefálica (BHE), componente importante da rede de comunicação entre o sistema nervoso central e os tecidos periféricos, funcionando como uma interface que limita e regula a troca de substâncias entre o encéfalo e os capilares sanguíneos. Após se difundirem pela BHE, são capturados pela acil-CoA sintetase passando por processos de incorporação, oxidação e/ou biossíntese de AGS, AGI ou esteroides (BANKS; ERICKSON, 2010).

O DHA é um componente estrutural das membranas plasmáticas do cérebro, assim cruciais para a sinalização neuronal, no entanto, o cérebro é ineficiente em sintetizar DHA. Portanto, é necessária a ingestão de ácidos graxos da série ômega 3, pois a falta destes afetaria funções cerebrais e plasticidade durante a vida adulta (BHATIA et al., 2011), exerce atividade neuroprotetora diminuindo os efeitos da acumulação do peptídeo beta amiloide e a hiperfosforilação da proteína TAU, diminuindo a formação de placas neuríticas e neurofibrilas no cérebro, alterações que ocorrem na doença de Alzheimer (YASSINE et al., 2017). Assim, a suplementação de diferentes proporções de AGPIs podem afetar a composição e função da membrana neuronal e sua deficiência, principalmente no período pós-natal, pode ocasionar anormalidades na função motora, atrasar o período de mielinização, aprendizagem, visão e audição e causar doenças na fase adulta, como a esclerose múltipla (FORSYTH; GAUTIER; SALEM, 2017).

Os AGPIs do tipo ômega-3, possuem ação anti-inflamatória, pois são capazes de diminuir a produção e atividade de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas, que causam peroxidação e conseqüentemente um catabolismo dos fosfolípidios da membrana, enquanto os do grupo ômega-6 tem efeito oposto (INOVE et al., 2017; POMPILLI et al., 2017).

De acordo com as características das membranas cerebrais, o DHA representa a maior parte da massa cinzenta comparada ao EPA e influencia diretamente nas transmissões sinápticas. Daí a necessidade da evolução nos estudos envolvendo os ácidos graxos essenciais (BLONDEAU, 2016). Pois a deficiência de ácidos graxos essenciais pode causar neuroenfermidades, e estão intimamente relacionados a outras doenças atuais como a depressão, além da obesidade, diabetes e outras morbidades (ANSORGE et al., 2007; SIMOPOULOS, 2011; LI, 2015).

2.7 MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA ANÁLISE DO ECoG

2.7.1 TRANSFORMADA DE FOURIER E ESPECTRO DE POTÊNCIA

A transformada de Fourier (TF) torna possível conhecer a contribuição de cada componente frequência presente numa série temporal. O registro do ECoG é um sinal complexo que pode ser decomposto em sub-ritmos e representados no domínio da frequência (WEISSTEIN, 2004; PESSOA, 2017).

Depois de decomposto o sinal, pode-se calcular a energia de cada faixa de frequência. Assim a TF é 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; PESSOA, 2017):

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)[\cos(2\pi\nu t) - i\text{sen}(2\pi\nu t)]dt \quad (1)$$

A TF possibilita o conhecer a contribuição de cada componente de frequência presente na série temporal. Na referida técnica $F(\nu)$ é a transformada de Fourier de uma função de tempo (t), que representa as amplitudes das várias frequências de ondas que constituem o sinal $F(t)$, permitindo passar uma informação dependente do tempo para o domínio da frequência. Então, $F(\nu)$ representa o grau de participação

das componentes frequenciais da função $F(t)$ no domínio da frequência ((WEISSTEIN, 2004; PESSOA, 2017).

O quadrado da Transformada de Fourier do ECoG gera seu espectro de potência. A potência média obtida no espectro permite estimar a contribuição dos diferentes ritmos cerebrais no sinal ECoG e pode ser calculado a partir de:

$$\bar{E}_\omega = \frac{\int_{\nu_s}^{\nu_e} |F(\nu)|^2 d\nu}{\int_{\nu_s}^{\nu_e} d\nu} \quad (2)$$

Onde $F(\nu)$ é a Transformada de Fourier do sinal $F(t)$, representado pelo ECoG. O \bar{E}_ω é a energia do espectro de potência normalizado por um determinado intervalo de frequência $\omega = [\nu_s, \nu_e]$, representado pelos diferentes ritmos.

Ao contrário do que é observado nos 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).

2.7.2 ANÁLISE DE FLUTUAÇÃO DESTENDENCIADA - DFA

A Análise de Flutuação Destendenciada (DFA) é um método proposto por Peng et al. (1994) para determinar correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias. Esse método possui uma vantagem sobre outros métodos, onde é possível evitar a detecção espúrias de correlações de longo alcance.

O DFA consiste em analisar as séries temporais após a remoção de tendências e pesquisar a presença ou ausência de auto-similaridade dentro das séries temporais (STANLEY et al., 1999; HU et al, 2001). A presença da tendência pode não ser uma característica intrínseca dos dados, podendo ser introduzido no comportamento da série temporal por efeitos externos. A análise dos dados sem levar em consideração as tendências espúrias pode levar a uma identificação de correlação falsa (KANTELHARDT et al., 2001). A etapa de retirada de tendência é importante porque evita que qualquer ruído externo do sistema seja quantificado nas análises.

O método DFA tem sido utilizado para análise em vários campos de pesquisa, tais como análise de dados do mercado de ações, cinética do canal iônico, diabetes mellitus, eletrocardiograma e eletrocorticograma (RODRIGUEZ, ECHEVERRIA &

ALVAREZ-RAMIREZ, 2007; LAN et al, 2008; SERLETIS, URITSKAYA & URITSKY, 2008; CASTRO et al, 2014; AGUIAR et al, 2015; COLÁS et al 2019).

Os passos seguidos pelo método DFA na análise de uma série são basicamente os seguintes (PENG et al., 1994):

a. Obtém-se uma série integrada, $y(k)$, a partir da série temporal original, de acordo com a equação:

$$y(k) = \sum_i^k [y(i) - \bar{y}], \quad (3)$$

onde $y(i)$ são os elementos da série original e \bar{y} é a sua média.

b. Divide-se a série temporal integrada de comprimento N em N/n caixas não sobrepostas.

c. A tendência local $y_n(k)$ é obtida em cada caixa através de um ajuste linear pelo método dos mínimos quadrados.

d. A série temporal é então destendenciada calculando-se a diferença entre as séries integradas $y(k)$ e a tendência local $y_n(k)$ para cada caixa

e. Em seguida calcula-se a variância da série destendenciada para as n caixas de determinado tamanho como segue:

$$F^2(n) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n [y(k) - y_n(k)]^2 \quad (4)$$

f. Repete-se os procedimentos acima para diferentes tamanhos de caixa para fornecer uma relação entre $F(n)$ e o número n de caixas para os diferentes tamanhos de caixas utilizados

g. Finalmente, plota-se um gráfico duplo log de $F(n)$ versus n e determina-se a relação entre a função, $F(n)$, calculada através da raiz quadrada da variância $F^2(n)$, e o tamanho da caixa n . O coeficiente da regressão linear gráfico duplo log da função $F(n) \sim n^\alpha$ é o parâmetro α do DFA, cujo valor indica a presença ou ausência de correlação de longo alcance na série original.

O valor do parâmetro α igual a 0,5 indica um comportamento aleatório da série. Valores entre 0 e 0,5 indicam a presença de memória antipersistente, ou seja, é mais provável que os valores dos dados das séries temporais se alternem, onde valores pequenos têm mais probabilidade de serem seguidos por valores elevados e vice-versa. Valores para α entre 0,5 e 1,0 indicam a presença de memória persistente, ou

seja, há uma maior probabilidade de que um valor pequeno seja seguido por um pequeno, o mesmo se aplica a valores altos (Peng et al 1994).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito do ômega-3 sobre o padrão da atividade elétrica cortical de ratos Wistar adultos expostos à radiação ionizante numa dose de 18 Gy na região cabeça-pescoço.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a suplementação com ômega-3 é capaz de proporcionar neuroproteção em ratos frente a possíveis danos causados a curto e/ou longo prazo pela exposição à radiação ionizante;
- Analisar por diferentes métodos matemáticos o comportamento dos ritmos cerebrais de ratos expostos à radiação ionizante, suplementados ou não com ômega-3;

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Os procedimentos foram realizados de acordo com as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (licença nº 97/2018 – CEUA/ UFRPE).

Os animais provenientes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE foram mantidos e manipulados em ambiente com temperatura ($23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade (50%) controladas, em ciclo claro-escuro de 12 horas, com água e alimentação *ad libitum*.

O experimento foi conduzido no Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC) do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE, Dois Irmãos, Recife – PE.

Foram utilizados 16 Ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, var. *Albinus*) machos, adultos, distribuídos em dois grupos experimentais, de acordo com o tratamento ao qual foram submetidos: GT – animais suplementados com ômega-3 (1 ml/VO/dia/ 100 g PV / 50 dias, n = 8) e GNT – animais que receberam solução de cloreto de sódio 0,9% (1 ml/VO/dia/ 100 g PV / 50 dias, n = 8). O protocolo experimental teve início na 8ª semana pós-natal e seguiu até a 20ª semana pós-natal (FIGURA 9).

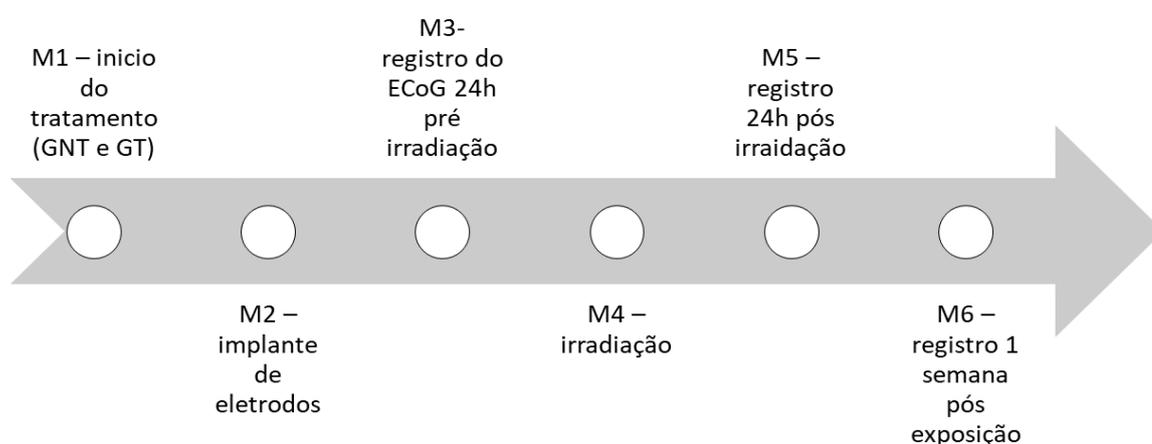


FIGURA 9. Etapas do delineamento experimental. M0 - os animais foram divididos em 2 grupos experimentais, de acordo com o tratamento. M1 – os animais foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento que receberam, a suplementação foi feita por meio de gavagem. M2 - realização da cirurgia para implante de eletrodos (item 2.1). M3 – realização do registro do ECoG 24h antes da irradiação (item 2.3). M4 – irradiação dos animais (item 2.2). M5 – realização do registro do ECoG 24h após a irradiação. M6 – realização do registro do ECoG 1 semana após a irradiação (item 2.3).

4.2 IMPLANTE DE ELETRODOS

Na 17ª semana pós-natal, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico para implante de eletrodos sobre o hemisfério cerebral direito, sendo um inserido no osso parietal sobre a região do córtex sensori-motor e um segundo na região anterior ao bregma, conforme descrito por Pessoa et al. (2017).

4.3 EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTE

No 15º dia pós-operatório (19ª semana) os animais foram expostos à radiação ionizante. A irradiação foi realizada nos animais anestesiados com xilazina (10mg/kg) e quetamina (75mg/kg) aplicadas por via intraperitoneal, ao 15º dia pós-operatório (19ª semana). Os animais anestesiados foram expostos a radiação no Instituto de Radioterapia Waldemir Miranda (IRWAN – Recife/PE). Foram aplicados 9 Gy na parte superior da cabeça e em seguida mais 9 Gy na parte inferior da cabeça, totalizando 18 Gy de radiação com raios-X, a partir de um acelerador linear Varian, modelo Clinac 600C (FIGURA 10), numa taxa de dose da fonte foi de 2,4 Gy/min a 1.5 de profundidade e o tempo de exposição de 5,02 min, mesma utilizada nos processos de radioterapia em humanos.



FIGURA 10. Acelerador linear Varian, modelo Clinac 600C (A), com os animais anestesiados e posicionados em decúbito dorso-ventral para irradiação da região de cabeça e pescoço (B). (Fonte: arquivo pessoal).

4.4 REGISTRO DA ATIVIDADE ELETRICA CORTICAL

O registro do ECoG dos animais foi realizado durante exploração espacial durante 30 minutos, com os animais alocados em uma caixa, dentro da gaiola de Faraday para minimizar ruídos decorrentes da rede elétrica local.

Os sinais do ECoG obtidos foram amplificados e registrados utilizando um aparelho EMG 410C (ENG System, Brasil).

4.5 PROCESSAMENTO DO SINAL

Os registros do ECoG foram segmentados em janelas de 5 minutos e na sequência, importados para o programa MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) para aplicação da Transformada de Fourier, pela qual obteve-se o espectro de potência das ondas cerebrais do ECoG. Posteriormente, estes segmentos foram importados para o programa OriginPro 9.0 (OriginLab, Northampton, MA, USA) para a obtenção do DFA aplicado no ECoG total e nas ondas delta, teta, alfa e beta.

4.6 ESTATÍSTICA

Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilks para verificar a normalidade da distribuição dos dados obtidos. Para os dados cujos valores seguiram uma distribuição gaussiana realizou-se uma análise pelo teste ANOVA e post hoc de Tukey. Aqueles com distribuição não gaussiana foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis e post hoc de Dunn. Os resultados foram expressos através de mediana \pm desvio interquartilico e todas as análises foram realizadas ao nível de 5% de significância.

5. REFERENCIAS

ABD-ELGHAFOUR, B. A. et al. Aspirin and (or) omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against corticohippocampal neurodegeneration and downregulate lipoxin A4 production and formyl peptide receptor-like 1 expression in pentylentetrazole-kindled rats. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 95, n. 4, p. 340-348, 2016.

AGUIAR, L. A. A., SILVA, I. M. S., FERNANDES, T. S., & NOGUEIRA, R. A. (2015). Long-term correlation of the electrocorticogram as a bioindicator of brain exposure to ionizing radiation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, (AHEAD), 00-00.

ALMEIDA, K. C. L.; BOAVENTURA, G. T.; GUZMAN-SILVA, M. A. A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina. **Revista de nutrição**, v. 22, n. 5, p. 747-754, 2009.

ANDRADE, P. M. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **Revista de Metabolismo e Nutrição**, v. 8, n. 3, p. 135-143, 2006.

BANKS, W. A.; ERICKSON, M. A. The blood–brain barrier and immune function and dysfunction. **Neurobiology of disease**, v. 37, n. 1, p. 26-32, 2010.

BARCELÓ-COBLIJN, G.; MURPHY, E. J. Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n– 3 fatty acids: Benefits for human health and a role in maintaining tissue n– 3 fatty acid levels. **Progress in lipid research**, v. 48, n. 6, p. 355-374, 2009.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W. i Paradiso, MA (2016). Neuroscience. Exploring the brain. 86.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Artmed Editora, 2002.

BETLAZAR, C. et al. The impact of high and low dose ionising radiation on the central nervous system. **Redox biology**, v. 9, p. 144-156, 2016.

BHATIA, H. S. et al. Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood. **PloS one**, v. 6, n. 12, 2011.

BIGA, L. M. et al. Anatomy and Phisiology. Open Oregon State, Oregon State University. Disponível em: <<http://library.open.oregonstate.edu/aandp/>>.

BITELLI, T. Física e dosimetria das radiações. **São Paulo: Atheneu**, 2006.

BLADEN, C. L.; KOZLOWSKI, D. J.; DYNAN, W. S. Effects of low-dose ionizing radiation and menadione, an inducer of oxidative stress, alone and in combination in a vertebrate embryo model. **Radiation research**, v. 178, n. 5, p. 499-503, 2012.

BLONDEAU, N. The nutraceutical potential of omega-3 alpha-linolenic acid in reducing the consequences of stroke. **Biochimie**, v. 120, p. 49-55, 2016.

BORSONELO, E. C.; GALDURÓZ, J. C. F. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in development, aging and substance abuse disorders: review and propositions. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 78, n. 4-5, p. 237-245, 2008.

BROADHURST, C. L. et al. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, v. 131, n. 4, p. 653-673, 2002.

CALDER, P. C. n- 3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1505S-1519S, 2006.

CAMPOS-SILVA, P. et al. Metabolic and testicular effects of the long-term administration of different high-fat diets in adult rats. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 41, n. 3, p. 569-575, 2015.

CANTARELLI, T. L.; JÚNIOR, J. J. A. M.; JR, S. L. S. Fundamentos da medição do EEG: Uma introdução. **SEMINÁRIO DE ELETRONICA E AUTOMAÇÃO. Ponta Grossa**, 2016.

CASTRO, C. R., MORAES, R. B., SILVA, J. R., ALVES, A. D., COLIN, L. A., & NOGUEIRA, R. A. Análisis de fluctuaciones sin tendencia aplicada en la evaluación fisiológica cardíaca en perros en reposo y después del ejercicio. Análise de flutuação sem tendência aplicada na avaliação fisiológica cardíaca em cães em repouso e pós-esforço.

CHALON, S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 75, n. 4-5, p. 259-269, 2006.

CHEN, C. T. et al. Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 79, n. 3-5, p. 85-91, 2008.

COLÁS, A., VIGIL, L., VARGAS, B., CUESTA-FRAU, D., & VARELA, M. Detrended Fluctuation Analysis in the prediction of type 2 diabetes mellitus in patients at risk: Model optimization and comparison with other metrics. *PloS one*, v. 14, n. 12, 2019.

CRICK, F. BARNES, J. The Cambridge companion to Aristotle. Cambridge: Cambridge. **Neuroscience**, v. 6, p. 119-26, 2003.

CRICK, F.; KOCH, C. H. R. A neurobiological framework for consciousness. **The Blackwell companion to consciousness**, p. 567-579, 2007.

CRUPI, R.; MARINO, A.; CUZZOCREA, S. n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 24, p. 2953-2963, 2013.

CURI, R. Entendendo a gordura: os ácidos graxos. In: **Entendendo a gordura: os ácidos graxos**. 2002. p. 580-580.

DA MOTA GOMES, M. Bases fisiológicas do eletroencefalograma. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 51, n. 1, 2015.

DA SILVA, I. N.; SPATTI, D. H.; FLAUZINO, R. A. Redes Neurais Artificiais para engenharia e ciências aplicadas curso prático. **São Paulo: Artliber**, 2010.

DAVIS, H. et al. Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. **Journal of Neurophysiology**, v. 2, n. 6, p. 500-514, 1939.

DI MINNO, M. N. D. et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 18, n. 41, p. 5839, 2012.

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. 52, 2015.

ELSHARBINY, M. E.; EMARA, M.; GODBOUT, R. Interaction of brain fatty acid-binding protein with the polyunsaturated fatty acid environment as a potential determinant of poor prognosis in malignant glioma. **Progress in lipid research**, v. 52, n. 4, p. 562-570, 2013.

ESTADELLA, D. et al. Lipotoxicity: effects of dietary saturated and transfatty acids. **Mediators of inflammation**, v. 2013, 2013.

FAROOQUI, A. A. Lipid mediators in the neural cell nucleus: their metabolism, signaling, and association with neurological disorders. **The Neuroscientist**, v. 15, n. 4, p. 392-407, 2009.

FAROOQUI, A. A.; HORROCKS, L. A. Phospholipase A₂-Generated Lipid Mediators in the Brain: The Good, the Bad, and the Ugly. **The Neuroscientist**, v. 12, n. 3, p. 245-260, 2006.

FORSYTH, S.; GAUTIER, S.; SALEM JR, N. Dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in early life-with a special focus on complementary feeding in developing countries. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 70, n. 3, p. 217-227, 2017.

FREEMAN, W.; QUIROGA, R. Q. **Imaging brain function with EEG: advanced temporal and spatial analysis of electroencephalographic signals**. Springer Science & Business Media, 2012.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Omega-3 and 6 fatty acids balance in inflammatory response in patients with cancer and cachexia. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

GREENE-SCHLOESSER, D. et al. Radiation-induced brain injury: A review. **Frontiers in Oncology**, v. 2, 2012.

GROSSO, G. et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2014, 2014.

GUEDES, R. C. A. Electrophysiological methods: application in nutritional neuroscience. In: **Nutritional neurosciences: overview of an emerging field**. CRC Press New York, 2005. p. 39-54.

HAIDER, H. A.; ISHAK, A.; ADZANAN, J.; "EEG Activity in Muslim Prayer: A Pilot Study," **Maejo International Journal of Science and Technology**, v. 4, n. 3, p. 496-511, (2010).

HAINES, D. E. (Ed.). **Neurociência Fundamental para aplicações básicas e clínicas**. Elsevier, 2006.

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

HALLIWELL, B; Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). **Free radical research**, v. 31, n. 4, p. 261-272, 1999.

HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press, USA, 2015.

HARNACK, K.; ANDERSEN, G; SOMOZA, V; Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. **Nutrition & metabolism**, v. 6, n. 1, p. 8, 2009.

HILL, N. J. et al. Recording human electrocorticographic (ECoG) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 64, p. e3993, 2012.

HU, K. et al. Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Physical Review E*, v. 64, n. 1, p. 011114, 2001.

INNIS, S. M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 4, p. 855-859, 2007.

INOUE, T. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1862, n. 5, p. 552-560, 2017.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. S. Oral complications of radiotherapy in the head and neck; Complicacoes bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. 2006.

JORIS, P. J.; MENSINK, R. P. Role of cis-monounsaturated fatty acids in the prevention of coronary heart disease. **Current atherosclerosis reports**, v. 18, n. 7, p. 38, 2016.

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

KANDEL, E. et al. **Princípios de neurociências-5.** AMGH Editora, 2014.

KANTELHARDT, J. W. et al. Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 295, n. 3-4, p. 441-454, 2001.

KOLOMIYTSEVA, I. K. et al. Nuclear and chromatin lipids: metabolism in normal and γ -irradiated rats. **Bioelectrochemistry**, v. 58, n. 1, p. 31-39, 2002.

KREMMYDA, L. S. et al. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 41, n. 1, p. 36-66, 2011.

LECCIA, M. T. et al. Protective effect of selenium and zinc on UV-A damage in human skin fibroblasts. **Photochemistry and photobiology**, v. 58, n. 4, p. 548-553, 1993.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. In: **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência.** 2004.

LEWINSKA, A. et al. Fatty acid profile and biological activities of linseed and rapeseed oils. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22872-22880, 2015.

LI, Duo et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 24, n. 1, p. 10, 2015.

LOGANOVSKY, K. N.; YURYEV, K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: part 1: conventional EEG analysis. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 13, n. 4, p. 441-458, 2001.

LOPES, S. B. D. **Teorema do mergulho de Takens: reconstrução do espaço de fases de um sistema dinâmico usando séries temporais.** 2013. Tese de Doutorado. Instituto Superior de Economia e Gestão.

LUCA, G. C. Energia Ionizante: qualidade e segurança para alimentos. **I Simpósio sobre Qualidade da Carne. Jaboticabal**, 2003.

MA, Yonggang; HALADE, G. V.; LINDSEY, M. L. Extracellular matrix and fibroblast communication following myocardial infarction. **Journal of cardiovascular translational research**, v. 5, n. 6, p. 848-857, 2012.

MACHADO, B. S. et al. Spectral characteristics of the hippocampal LFP during contextual fear conditioning. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 10, n. 2, p. 140-144, 2012.

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.

MAHAPATRA, A. K.; MUTHUKUMARAPPAN, K.; JULSON, J. L. Applications of ozone, bacteriocins and irradiation in food processing: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 45, n. 6, p. 447-461, 2005.

MANDELBROT, B. B. Les objets fractals: forme, hasard et dimension. 1975.

MARTA, G. N. et al. Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia: breve contextualização. **Diagn Tratamento**, v. 16, n. 3, p. 134-6, 2011.

MCKENNEY, J. M.; SICA, D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 6, p. 595-605, 2007.

MCNAMARA, R. K.; VANNEST, J. J.; VALENTINE, C. J. Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: Mechanisms and implications for psychopathology. **World journal of psychiatry**, v. 5, n. 1, p. 15, 2015.

MITCHELL, J. B. et al. Radiation, radicals, and images. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 899, n. 1, p. 28-43, 2000.

MONTENEGRO, M. A. et al. **EEG na prática clínica**. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2018.

MORAIS, M. F. O. **Estudo da Influência da Música na Atividade Elétrica Cerebral**. 2016. Tese de Doutorado.

NAMBIAR, D.; RAJAMANI, P.; SINGH, R. P. Effects of phytochemicals on ionization radiation-mediated carcinogenesis and cancer therapy. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 728, n. 3, p. 139-157, 2011.

NETO, J. D. O Neurofeedback Como Recurso Neuropsicoterápico Para O Transtorno Do Déficit De Atenção Com Ou Sem Hiperatividade E Impulsividade/Neurofeedback How Neuropsicoterapia Appeal To The Deficit Disorder Attention With Or Without Hyperactivity and Impulsivity. **Revista FSA (Centro Universitário Santo Agostinho)**, v. 9, n. 1, p. 263-275, 2013.

NIEMAN, D. C. et al. n-3 polyunsaturated fatty acids do not alter immune and inflammation measures in endurance athletes. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 19, n. 5, p. 536-546, 2009.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes: acidente radiológico de Goiânia. **Estudos avançados**, v. 27, n. 77, p. 185-200, 2013.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. **Física das radiações**. Oficina de Textos, 2016.
OLIVEIRA, O. R. C. et al. Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn. **Lipids in health and disease**, v. 11, n. 1, p. 157, 2012.

ONG, Wei-Yi et al. Synthetic and natural inhibitors of phospholipases A2: their importance for understanding and treatment of neurological disorders. **ACS chemical neuroscience**, v. 6, n. 6, p. 814-831, 2015.

ORSAVOVA, J. et al. Fatty acids composition of vegetable oils and its contribution to dietary energy intake and dependence of cardiovascular mortality on dietary intake of fatty acids. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 6, p. 12871-12890, 2015.

OTTOSSON, S. et al. Weight loss in patients with head and neck cancer during and after conventional and accelerated radiotherapy. **Acta Oncologica**, v. 52, n. 4, p. 711-718, 2013.

PARK, Y.; MOON, H.J.; KIM, S.-H. N-3 polyunsaturated fatty acid consumption produces neurobiological effects associated with prevention of depression in rats after the forced swimming test. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 23, n. 8, p. 924-928, 2012.

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.

PENG, C.-K. et al. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical Review e*, v. 49, n. 2, p. 1685, 1994.

PERINI, J. A. L. et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: metabolism in mammals and immune response. **REVISTA DE NUTRICAÇÃO-BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION**, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.

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.

PHILLIPS, C. M. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. **Nutrients**, v. 5, n. 1, p. 32-57, 2013.

POMPILI, M. et al. Polyunsaturated fatty acids and suicide risk in mood disorders: A systematic review. **Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry**, v. 74, p. 43-56, 2017.

PURVES, D. et al. **Cognitive neuroscience**. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2008.

RAO, R. P. N. **Brain-computer interfacing: an introduction**. Cambridge University Press, 2013.

RAPOSO, H. F. Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo de lipídeos e risco de aterosclerose. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 5, p. 871-879, 2010.

RATNAYAKE, W. M. N.; GALLI, C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 55, n. 1-3, p. 8, 2009.

RIEDIGER, N. D. et al. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 109, n. 4, p. 668-679, 2009.

RIOS, L. M.; GLANZMANN, J. H. Aplicativo que manipula Ondas Cerebrais por meio de Frequências Binaurais. **Seminários de Trabalho de Conclusão de Curso do Bacharelado em Sistemas de Informação**, v. 1, n. 1, 2016.

RODRIGUES, A. R. T. **Enquadramento Regulamentar na Utilização de Antidepressivos em Pediatria: Desafios à Inovação**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

RODRIGUEZ, E.; ECHEVERRIA, J. C.; ALVAREZ-RAMIREZ, J. Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 384, n. 2, p. 429-438, 2007.

ROLIM, A. E. H.; COSTA, L. J.; RAMALHO, L. M. P. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 6, p. 388-395, 2011.

SABLE, P. S.; KALE, A. A.; JOSHI, S. R. Prenatal omega 3 fatty acid supplementation to a micronutrient imbalanced diet protects brain neurotrophins in both the cortex and hippocampus in the adult rat offspring. **Metabolism**, v. 62, n. 11, p. 1607-1622, 2013.

SANEI, S.; CHAMBERS, J. A. Introduction to EEG. **EEG signal processing**, p. 1-34, 2007.

SANKARANARAYANAN, K. Estimation of the genetic risks of exposure to ionizing radiation in humans: current status and emerging perspectives. **Journal of radiation research**, v. 47, n. Suppl_B, p. B57-B66, 2006.

SERLETIS, A., URITSKAYA, O. Y., & URITSKY, V. M. (2008). Detrended fluctuation analysis of the US stock market. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18(02), 599-603.

SHARMA, N. K. et al. Role of ionizing radiation in neurodegenerative diseases. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, p. 134, 2018.

SILVA, A. I. V.; GALANTE, C.; MANZI, F. R. Efeito da radiação ionizante sobre o paladar em pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 5, p. 297-300, 2011.

SILVA, D. R. B.; MIRANDA JÚNIOR, P. F.; SOARES, E. A. A importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, n. 2, p. 123-133, 2007.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora, 2010.

SIMÃO, E. M. et al. Determinação dos Parâmetros de Reconstrução do Espaço de Fase para Séries de Sinais de EEG de Sono de Pacientes com Apnéia Obstrutiva. **Scientia Plena**, v. 4, n. 11, 2008.

SIMOPOULOS, A. P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 128, 2016.

SIMOPOULOS, A. P. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. In: **Healthy agriculture, healthy nutrition, healthy people**. Karger Publishers, 2011. p. 10-21.

SÖRNMO, L.; LAGUNA, P. **Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications**. Academic Press, 2005

SROUSSI, H. Y. et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer medicine**, v. 6, n. 12, p. 2918-2931, 2017.

STANLEY, H. E. et al. Statistical physics and physiology: monofractal and multifractal approaches. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 270, n. 1, p. 309-324, 1999.

TAHA, A. Y.; BURNHAM, W. M.; AUVIN, S. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. 8, p. 1348-1358, 2010.

TANG, M. et al. Maternal diet of polyunsaturated fatty acid altered the cell proliferation in the dentate gyrus of hippocampus and influenced glutamatergic and serotonergic systems of neonatal female rats. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 71, 2016.

TATUM, W. O. et al. Normal EEG. **Handbook of EEG interpretation. USA: Demos Medical Publishing**, p. 1-50, 2008.

TEJADA, S. et al. Omega-3 fatty acids in the management of epilepsy. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 16, n. 17, p. 1897-1905, 2016

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

TRÉPANIÉ, M. O. et al. Intravenous infusion of docosahexaenoic acid increases serum concentrations in a dose-dependent manner and increases seizure latency in the maximal PTZ model. **Epilepsy & Behavior**, v. 50, p. 71-76, 2015.

TVRZICKA, E. et al. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease-a review. part 1: classification, dietary sources and biological

functions. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc**, v. 155, n. 2, 2011.

VELUDO, P. C. Efeitos da Radiação X e Níveis de Exposição em Exames Imagiológicos. **Universidade de Coimbra. Metrada em saúde pública**, 2011.

WEBSTER, J. G. (Ed.). **Medical instrumentation: application and design**. John Wiley & Sons, 2009.

WOLPAW, J.; WOLPAW, E. W. (Ed.). **Brain-computer interfaces: principles and practice**. OUP USA, 2012.

YAMASHIMA, T. A putative link of PUFA, GPR40 and adult-born hippocampal neurons for memory. **Progress in neurobiology**, v. 84, n. 2, p. 105-115, 2008.

YASSINE, H. N. et al. Association of docosahexaenoic acid supplementation with Alzheimer disease stage in apolipoprotein E ϵ 4 carriers: a review. **JAMA neurology**, v. 74, n. 3, p. 339-347, 2017.

CAPITULO ÚNICO

Efeito do ômega-3 sobre padrões eletrocorticográficos de ratos Wistar adultos expostos à radiação ionizante

Artigo a ser submetido ao Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Título corrido: Efeito do ômega-3 sobre padrões eletrocorticográficos de ratos Wistar adultos expostos à radiação ionizante

LIMA, H. G. I. F.¹; LOPES, I.M.S.S.²; OLIVEIRA³, A. P.B.; COSTA, E. V. L.; AGUIAR, L. A. A.; LINDOSO, B. P. A.; SILVA, M. C. O.; SILVA¹, J. E. S.; NOGUEIRA, R. A.¹

¹ Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Laboratório de Biofísica Teórico Experimental e Computacional – Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE Dois Irmãos, 52171-900, Recife, Pernambuco, Brasil

² Laboratório de Biofísica Celular e Molecular – Universidade Federal de Pernambuco;

³Instituto de Radioterapia Waldemir Miranda.

Título resumido: Efeito do ômega-3 na atividade cortical de ratos expostos a radiação ionizante.

Palavras chaves: Atividade elétrica cerebral, Ômega-3, Radiação ionizante

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito suplementação com ômega-3 em ratos Wistar expostos a radiação ionizante numa dose de 18 Gy sobre a atividade elétrica cortical, utilizando métodos matemáticos como o espectro de potência (EP) e a análise de flutuação destendenciada (DFA) na avaliação do registro do eletrocorticograma (ECoG). A análise do EP mostrou que nos animais suplementados com ômega-3 em relação aos não suplementados houve uma redução significativa ($p=0,0184$) na potência do ritmo beta, enquanto, a técnica do DFA quando aplicada às diferentes faixas de frequência (teta, delta, alfa e beta) revelou aumento significativo da correlação de longo alcance unicamente para a onda teta ($p= 0,0003$). Na avaliação do efeito da radiação através do EP, nos animais não suplementados observou-se aumento na potência do ritmo teta do ECoG ($p= 0,0453$), somente quando avaliados uma semana após a irradiação. Quanto ao efeito da radiação em animais que foram suplementados com ômega-3 observou-se aumento na potência do ritmo teta do ECoG ($p= 0,0220$), quando avaliados uma semana após a irradiação. A técnica do DFA aplicada às diferentes faixas de frequência também mostrou diferença estatisticamente significativa para a onda teta no grupo com ômega-3 e irradiado em relação ao grupo com ômega-3 e não irradiado ($p= 0,0053$), avaliados uma semana após a irradiação. Concluindo, pode-se afirmar que as técnicas do EP e do DFA aplicadas ao registro do ECoG possibilitou uma análise quantitativa do registro da atividade elétrica cortical em ratos, em resposta aos efeitos do ômega-3, da radiação ionizante ou de ambas. Desta forma, foi possível quantificar alterações: nos ritmos beta e teta em decorrência unicamente da suplementação com ômega-3; no ritmo teta, uma semana após a irradiação, tanto nos animais não suplementados como suplementados com ômega-3.

Palavras-chaves: Atividade elétrica cerebral, ECoG, Espectro de potência, Ritmos cerebrais

ABSTRACT

The aim of this work was to assess the effect of supplementation with omega-3 in Wistar rats exposed to ionizing radiation in a dose of 18 Gy on the cortical electrical activity, using mathematical methods such as the power spectrum (PS) and the detrended fluctuation analysis (DFA) in the evaluation of the electrocorticogram record (ECoG). The PS analysis showed that in animals supplemented with omega-3 in relation to non-supplemented animals there was a significant decrease ($p = 0.0184$) in the power of the beta rhythm, while the DFA was applied to different frequency ranges (theta, delta, alpha and beta) showed a significant increase in the long-range correlation only for the theta wave ($p = 0.0003$). In the evaluation of the radiation effect through the PS, an increase in the power of the theta rhythm of the ECoG was observed ($p = 0.0453$) in the non-supplemented animals, only when they were evaluated one week after the irradiation. As for the effect of radiation in animals that were supplemented with omega-3, an increase in the power of the theta rhythm of the ECoG was observed ($p = 0.0220$), when they were evaluated one week after irradiation. The DFA method applied to the different frequency bands also showed a statistically significant difference for the theta wave in the group with omega-3 and irradiated in relation to the group with omega-3 and non-irradiated ($p = 0.0053$), when they were evaluated one week after irradiation. In conclusion, the PS and DFA methods applied to the ECoG record allowed a quantitative analysis of the record of cortical electrical activity in rats, in response to the effects of omega-3, ionizing radiation or both. In this way, it was possible to quantify changes: in the beta and theta rhythms due solely to the omega-3 supplementation; at theta rhythm, one week after irradiation, both animals supplemented without and with omega-3.

Key Words: Brain electrical activity, ECoG, Omega-3, Ionizing Radiation

1. INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma das modalidades terapêuticas mais utilizadas para diminuir ou impedir o crescimento tumoral, porém a radiação atua tanto sobre as células cancerígenas, quanto nas células sadias adjacentes, resultando em lesões nos tecidos, que podem produzir modificações químicas e biológicas e até mesmo resultar em morte celular (COURA, MODESTO, 2016).

A radiação ionizante (RI) tem múltiplos efeitos sobre as funções cerebrais, agindo diretamente sobre o sistema nervoso e indiretamente sobre os outros sistemas através da reatividade do sistema nervoso central (SNC) (SHARMA et al., 2018). Em estudos realizados com indivíduos que trabalharam durante o acidente de Chernobyl, foram observadas alterações na atividade das ondas cerebrais, sugerindo que a exposição à radiação ionizante, pode interferir na atividade elétrica cerebral ocasionando distúrbios neuropsicofisiológicos (LOGANOVSKY & YURYEV, 2001).

O comportamento elétrico do tecido cerebral também pode ser influenciado pela composição lipídica deste último, correspondendo a até 70% do seu peso seco (ELSHERBINY; EMARA; GOBOUT, 2013). Os ácidos graxos poliinsaturados (AGPIs) são os mais abundantes e estão relacionados a fluidez da membrana celular neuronal e conseqüentemente, aos processos de sinalização celular. Dessa maneira, modificações das características quali e quantitativas destes AGPIs podem resultar em alterações na atividade elétrica cerebral (BANKS; ERICKSON, 2010).

Segundo Mahan e Escott-Stump (2010) os AGPIs da série ômega-3 (ω -3) são considerados o tipo de gordura preferido pelo cérebro e pelo sistema nervoso, possuindo contribuição única, importante e não substituível em suas funções. Esses AGPIs são considerados essenciais para algumas espécies animais, a exemplo do ser humano, os quais são incapazes de sintetizá-los ou convertê-los em seus derivados devido à ausência das enzimas dessaturases e alongases (RATNAYAK; GALLI, 2009) necessárias a este processo.

O ácido alfa-linolênico (ALA) é um precursor importante dessa família. Pode ser obtido a partir dos óleos vegetais, especialmente de soja e canola. Outros AGPIs derivados do ALA, como os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) podem ser encontrados principalmente em peixes de águas frias (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). Dentre os diversos benefícios relacionados a estes AGPIs, o DHA é considerado fundamental para o desenvolvimento do cérebro e sistema

visual, enquanto o EPA relaciona-se principalmente com a proteção da saúde cardiovascular (ZAMBOM, 2004).

Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo investigar a influência da suplementação com ômega-3 na atividade elétrica cerebral em animais expostos a radiação ionizante e sua possível ação como um neuroprotetor. Para isto, foram aplicados métodos matemáticos tais como o Espectro de Potência (EP) e a Análise de Flutuação Destendenciada (DFA) do registro do eletrocorticograma (ECoG).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS

Os procedimentos foram realizados de acordo com as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (licença nº 97/2018 – CEUA/ UFRPE).

Os animais provenientes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE foram mantidos e manipulados em ambiente com temperatura ($23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade (50%) controladas, em ciclo claro-escuro de 12 horas, com água e alimentação *ad libitum*.

O experimento foi conduzido no Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC) do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE, Dois Irmãos, Recife – PE.

Foram utilizados 16 Ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, var. *Albinus*) machos, adultos, distribuídos em dois grupos experimentais, de acordo com o tratamento ao qual foram submetidos: GT – animais suplementados com ômega-3 (1 ml/VO/dia/ 100 g PV / 50 dias, n = 8) e GNT – animais que receberam solução de cloreto de sódio 0,9% (1 ml/VO/dia/ 100 g PV / 50 dias, n = 8). O protocolo experimental teve início na 8ª semana pós-natal e seguiu até a 20ª semana pós-natal (Figura 1).

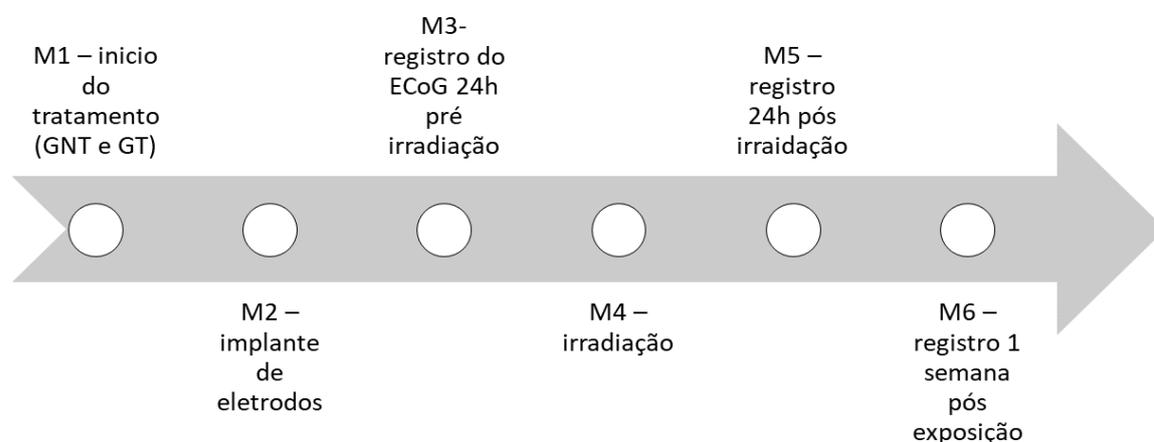


Figura 1. Etapas do delineamento experimental. M0 - os animais foram divididos em 2 grupos experimentais, de acordo com o tratamento. M1 – os animais foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento que receberam, a suplementação foi feita por meio de gavagem. M2 - realização da cirurgia para implante de eletrodos (item 2.1). M3 – realização do registro do ECoG 24h antes da irradiação (item 2.3). M4 – irradiação dos animais (item 2.2). M5 – realização do registro do ECoG 24h após a irradiação. M6 – realização do registro do ECoG 1 semana após a irradiação (item 2.3).

2.2 IMPLANTE DE ELETRODOS

Na 17ª semana pós-natal, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico para implante de eletrodos sobre o hemisfério cerebral direito, sendo um inserido no osso parietal sobre a região do córtex sensori-motor e um segundo na região anterior ao bregma, conforme descrito por Pessoa et al. (2017).

2.3 EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTE

No 15º dia pós-operatório (19ª semana) os animais foram expostos à radiação ionizante. A irradiação foi realizada nos animais anestesiados com xilazina (10mg/kg) e quetamina (75mg/kg) aplicadas por via intraperitoneal, ao 15º dia pós-operatório (19ª semana). Os animais anestesiados foram expostos a radiação no Instituto de Radioterapia Waldemir Miranda (IRWAN – Recife/PE). Foram aplicados 9 Gy na parte superior da cabeça e em seguida mais 9 Gy na parte inferior da cabeça, totalizando 18 Gy de radiação de raios-X, a partir de um acelerador linear Varian, modelo Clinac 600C (Figura 2), numa taxa de dose da fonte foi de 2,4 Gy/min a 1.5 de profundidade e o tempo de exposição de 5,02 min, mesma utilizada nos processos de radioterapia em humanos.



Figura 2. Acelerador linear Varian, modelo Clinac 600C (A), com os animais anestesiados e posicionados em decúbito dorso-ventral para irradiação da região de cabeça e pescoço (B). (Fonte: arquivo pessoal).

2.4 REGISTRO DA ATIVIDADE ELETRICA CORTICAL

O registro do ECoG dos animais foi realizado durante exploração espacial durante 30 minutos, com os animais alocados em uma caixa, dentro da gaiola de Faraday para minimizar ruídos decorrentes da rede elétrica local.

Os sinais do ECoG obtidos foram amplificados e registrados utilizando um aparelho EMG 410C (ENG System, Brasil).

2.5 PROCESSAMENTO DO SINAL

Os registros do ECoG foram segmentados em janelas de 5 minutos e na sequência, importados para o programa MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) para aplicação da Transformada de Fourier, pela qual obteve-se o espectro de potência das ondas cerebrais do ECoG. Posteriormente, estes segmentos foram importados para o programa OriginPro 9.0 (OriginLab, Northampton, MA, USA) para a obtenção do DFA aplicado no ECoG total e nas ondas delta, teta, alfa e beta.

2.6 TRANSFORMADA DE FOURIER E ESPECTRO DE POTÊNCIA

A transformada de Fourier (TF) torna possível conhecer a contribuição de cada componente frequência presente numa série temporal. O registro do ECoG é um sinal complexo que pode ser decomposto em sub-ritmos e representados no domínio da frequência (WEISSTEIN, 2004; PESSOA, 2017).

Depois de decomposto o sinal, pode-se calcular a energia de cada faixa de frequência. Assim a TF é 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; PESSOA, 2017):

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{\infty} F(t)[\cos(2\pi\nu t) - i\text{sen}(2\pi\nu t)]dt \quad (1)$$

A TF possibilita o conhecer a contribuição de cada componente de frequência presente na série temporal. Na referida técnica $F(\nu)$ é a transformada de Fourier de uma função de tempo (t) , que representa as amplitudes das várias frequências de ondas que constituem o sinal $F(t)$, permitindo passar uma informação dependente do tempo para o domínio da frequência. Então, $F(\nu)$ representa o grau de participação das componentes frequenciais da função $F(t)$ no domínio da frequência ((WEISSTEIN, 2004; PESSOA, 2017).

O quadrado da Transformada de Fourier do ECoG gera seu espectro de potência. A potência média obtida no espectro permite estimar a contribuição dos diferentes ritmos cerebrais no sinal ECoG e pode ser calculado a partir de:

$$\bar{E}_\omega = \frac{\int_{\nu_s}^{\nu_e} |F(\nu)|^2 d\nu}{\int_{\nu_s}^{\nu_e} d\nu} \quad (2)$$

Onde $F(\nu)$ é a Transformada de Fourier do sinal $F(t)$, representado pelo ECoG. O \bar{E}_ω é a energia do espectro de potência normalizado por um determinado intervalo de frequência $\omega = [\nu_s, \nu_e]$, representado pelos diferentes ritmos.

Ao contrário do que é observado nos 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).

2.7 ANÁLISE DE FLUTUAÇÃO DESTENDENCIADA - DFA

A Análise de Flutuação Destendenciada (DFA) é um método proposto por Peng et al. (1994) para determinar correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias. Esse método possui uma vantagem sobre outros métodos, onde é possível evitar a detecção espúrias de correlações de longo alcance.

O DFA consiste em analisar as séries temporais após a remoção de tendências e pesquisar a presença ou ausência de auto-similaridade dentro das séries temporais (STANLEY et al., 1999; HU et al, 2001). A presença da tendência pode não ser uma característica intrínseca dos dados, podendo ser introduzido no comportamento da série temporal por efeitos externos. A análise dos dados sem levar em consideração as tendências espúrias pode levar a uma identificação de correlação falsa (KANTELHARDT et al., 2001). A etapa de retirada de tendência é importante porque evita que qualquer ruído externo do sistema seja quantificado nas análises.

O método DFA tem sido utilizado para análise em vários campos de pesquisa, tais como análise de dados do mercado de ações, cinética do canal iônico, diabetes mellitus, eletrocardiograma e eletrocorticograma (RODRIGUEZ, ECHEVERRIA & ALVAREZ-RAMIREZ, 2007; LAN et al, 2008; SERLETIS, URITSKAYA & URITSKY, 2008; CASTRO et al, 2014; AGUIAR et al, 2015; COLÁS et al 2019).

Os passos seguidos pelo método DFA na análise de uma série são basicamente os seguintes (PENG et al., 1994):

a. Obtém-se uma série integrada, $y(k)$, a partir da série temporal original, de acordo com a equação:

$$y(k) = \sum_i^k [y(i) - \bar{y}], \quad (3)$$

onde $y(i)$ são os elementos da série original e \bar{y} é a sua média.

b. Divide-se a série temporal integrada de comprimento N em N/n caixas não sobrepostas.

c. A tendência local $y_n(k)$ é obtida em cada caixa através de um ajuste linear pelo método dos mínimos quadrados.

d. A série temporal é então destendenciada calculando-se a diferença entre as séries integradas $y(k)$ e a tendência local $y_n(k)$ para cada caixa

e. Em seguida calcula-se a variância da série destendenciada para as n caixas de determinado tamanho como segue:

$$F^2(n) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n [y(k) - y_n(k)]^2 \quad (4)$$

f. Repete-se os procedimentos acima para diferentes tamanhos de caixa para fornecer uma relação entre $F(n)$ e o número n de caixas para os diferentes tamanhos de caixas utilizados

g. Finalmente, plota-se um gráfico duplo log de $F(n)$ versus n e determina-se a relação entre a função, $F(n)$, calculada através da raiz quadrada da variância $F^2(n)$, e o tamanho da caixa n . O coeficiente da regressão linear gráfico duplo log da função $F(n) \sim n^\alpha$ é o parâmetro α do DFA, cujo valor indica a presença ou ausência de correlação de longo alcance na série original.

O valor do parâmetro α igual a 0,5 indica um comportamento aleatório da série. Valores entre 0 e 0,5 indicam a presença de memória antipersistente, ou seja, é mais provável que os valores dos dados das séries temporais se alternem, onde valores pequenos têm mais probabilidade de serem seguidos por valores elevados e vice-versa. Valores para α entre 0,5 e 1,0 indicam a presença de memória persistente, ou seja, há uma maior probabilidade de que um valor pequeno seja seguido por um pequeno, o mesmo se aplica a valores altos (Peng et al 1994).

2.8 ESTATÍSTICA

Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilks para verificar a normalidade da distribuição dos dados obtidos. Para os dados cujos valores seguiram uma distribuição gaussiana realizou-se uma análise pelo teste ANOVA e post hoc de Tukey. Aqueles com distribuição não gaussiana foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis e post hoc de Dunn. Os resultados foram expressos através de mediana \pm desvio interquartílico e todas as análises foram realizadas ao nível de 5% de significância.

3. RESULTADOS

3.1 Avaliação do efeito do ômega-3

Neste protocolo experimental, foi possível demonstrar que a suplementação com ômega-3 promoveu modificação na atividade elétrica cortical dos animais avaliados antes da exposição à radiação (M3), com redução significativa ($p=0,0184$) da potência do ritmo Beta no GNT em relação ao GT. Para os demais ritmos não foram identificadas alterações significativas ($p<0,05$), como pode ser observado na tabela 1.

	DELTA	TETA	ALFA	BETA
GT	11,88± 0,7921	5,369± 0,3994	2,760± 0,3399	1,250± 0,1125 ^a
GNT	13,02± 0,5741	6,112± 0,5609	2,842± 0,2095	0,9018± 0,06612 ^a

Tabela 1. Valores de potência (Média ± desvio padrão) dos ritmos delta, teta, alfa e beta do ECoG. Diferentes letras na mesma linha (coluna) representam diferença estatística significativa.

Na figura 3 (A e D respectivamente) é possível observar o espectro de potência obtido a partir do registro do ECoG de um animal suplementado com ômega-3 (GT) e um não suplementado (GNT), onde é possível visualizar as diferenças na contribuição dos ritmos cerebrais na atividade elétrica cerebral.

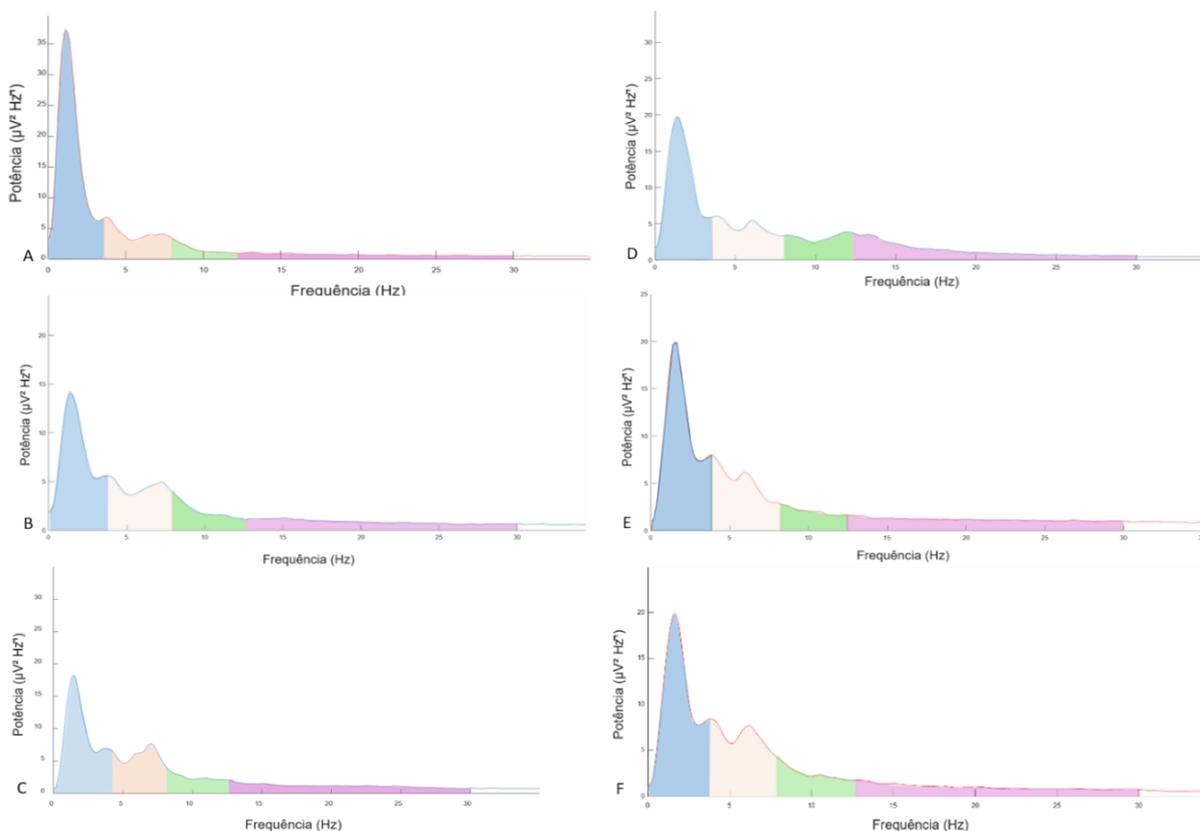


Figura 11. Espectro de potência para um animal do GT avaliado: (A) 24h antes (M3), (B) 24h depois (M5) e (C) uma semana antes da irradiação (M6) e um animal do GNT avaliado: (D) 24h antes (M3), (E) 24h depois (M5), (F) uma semana antes da irradiação (M6). O intervalo de frequência correspondente das ondas: Delta (0,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) e beta (16 – 30 Hz).

Por meio do DFA do ECoG total (FIGURA 4), não foi identificada alteração significativa na correlação de longo alcance (α -DFA) do grupo GNT em relação ao GT ($p=0,2124$).

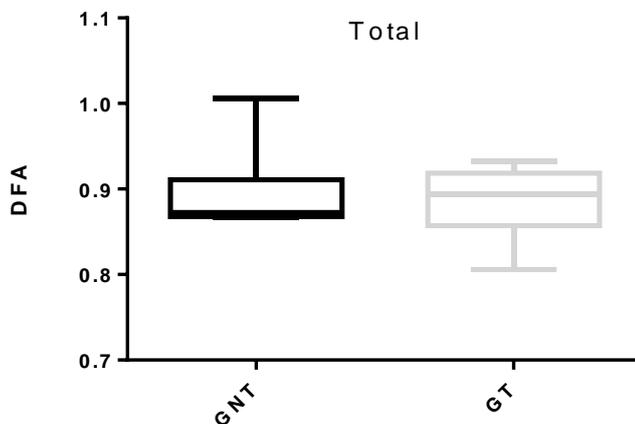


Figura 12. Valores do α -DFA aplicado ao ECoG total dos grupos não suplementado (GNT) e suplementado (GT) avaliados antes da exposição a radiação (M3). Valores com (*) representam diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$).

Quando aplicada às diferentes faixas de frequência (teta, delta, alfa e beta) a técnica do DFA mostrou que houve diferença significativa unicamente para a onda teta ($p= 0,0003$), quando o GT é comparado ao GNT (FIGURA 5).

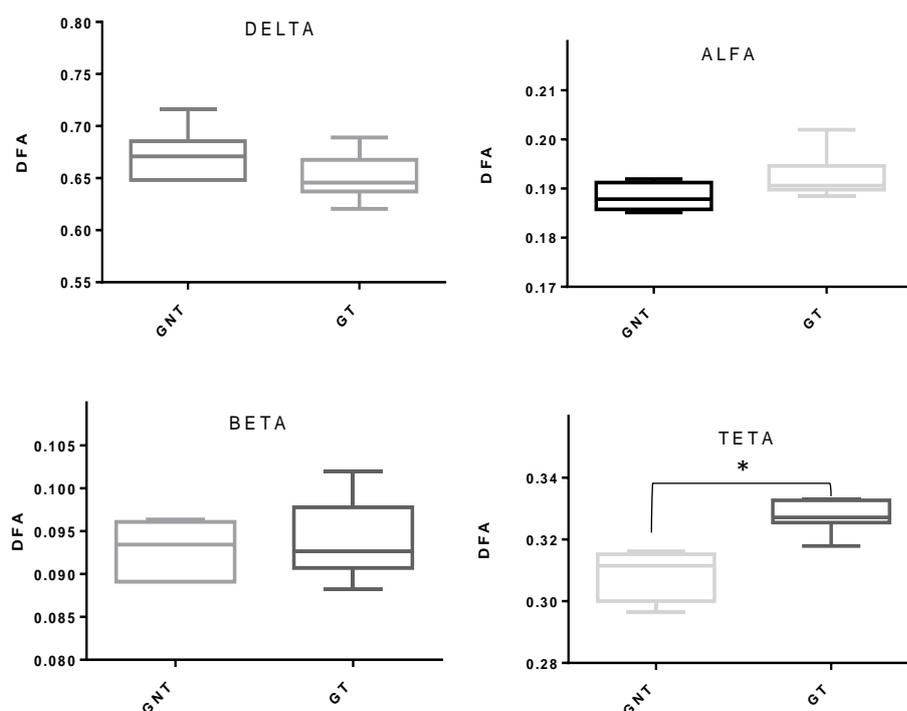


Figura 13. Valores do α -DFA aplicado aos diferentes ritmos cerebrais: Delta (0,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) e beta (16 – 30 Hz) nos grupos não suplementado (GNT) e suplementado (GT) avaliados com 24h (M3) antes da irradiação. Valores com (*) representam diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

3.2 Avaliação do efeito da radiação ionizante

No ECoG dos animais que não foram suplementados com ômega-3 (GNT), pode se observar que a exposição da região de cabeça e pescoço a radiação X na dose de 18 Gy não produziu efeito imediato (na avaliação realizada com 24h após a exposição – M5) na atividade elétrica cortical ($p = 0,8033$). Entretanto houve aumento significativo da potência do ritmo Teta ($p = 0,0453$) na avaliação realizada uma semana após irradiação (M6) (efeito considerado tardio) (TABELA 2).

	DELTA	TETA	ALFA	BETA
GNT - M3	11,88± 1,940	5,369± 0,9783 ^a	2,760± 0,8325	1,250± 0,2756
GNT - M5	11,27± 2,245	5,799± 1,302	2,732± 0,5596	1,306± 0,1851
GNT - M6	11,79± 1,748	7,321± 1,348 ^a	3,002± 0,3669	1,276± 0,1904

Tabela 2. Média \pm desvio padrão da potência dos ritmos delta, teta, alfa e beta do ECoG. Diferentes letras na mesma linha (coluna) representam diferença estatística significativa.

Na figura 3 (E e F respectivamente) é possível observar o espectro de potência obtido a partir do registro do ECoG de um animal que não foi suplementado com ômega-3 (GNT) avaliado com 24h pós irradiação (M5) e com 1 semana (M6), onde é possível visualizar as diferenças na contribuição do ritmo Teta na atividade elétrica cerebral na avaliação realizada com 1 semana pós irradiação (M6).

A análise do α -DFA do registro do ECoG Total (FIGURA 6) e para os diferentes ritmos cerebrais avaliados (teta, delta, alfa e beta) (FIGURA 6), não mostrou nenhuma alteração significativa desse parâmetro nas avaliações realizadas ($p= 0,7730$) 24 horas e uma semana ($p= 0,7372$), após a exposição a RI (M5 e M6, respectivamente).

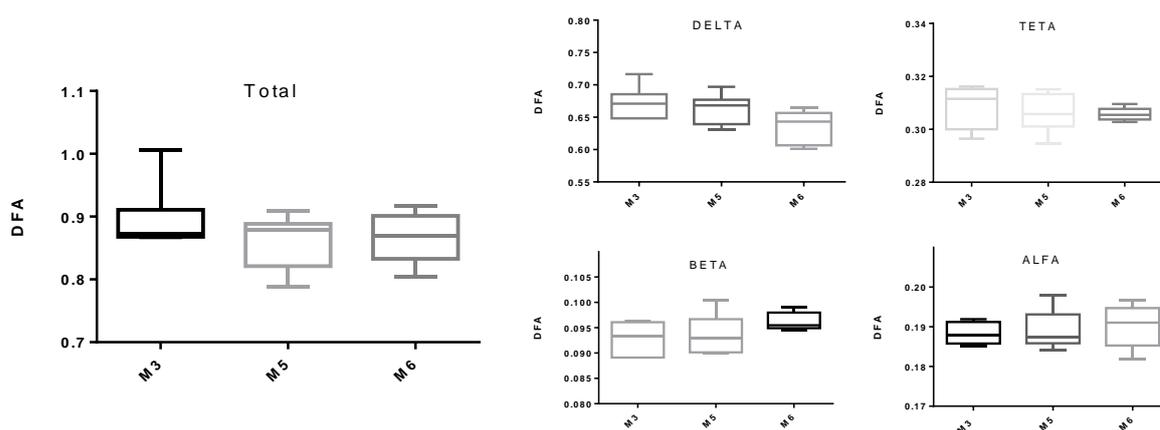


Figura 6. Gráficos mostrando os valores do α -DFA aplicado (A) ao DFA do ECoG total e (B) aos diferentes ritmos Delta (0,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) e beta (16 – 30 Hz) do grupo GNT avaliado com 24h (M5) e 1 semana (M6) após a exposição a RI, não sendo observada nenhuma diferença significativa ($p<0,05$)

3.3 Avaliação do efeito da radiação ionizante em animais suplementados com ômega-3

3.3.1 Avaliação do grupo suplementado após a irradiação

Nos animais que receberam a suplementação com ômega-3 e posteriormente irradiados, não foi observado nenhum efeito imediato (24h após a irradiação – M5) no espectro de potência dos distintos ritmos cerebrais ($p=0,8328$), porém, houve um aumento significativo na potência do ritmo teta do ECoG ($p= 0,0220$) destes animais, quando avaliados uma semana após a irradiação (M6) (TABELA 3).

	DELTA	TETA	ALFA	BETA
GT - M3	13,02± 1,519	6,112± 1,484 ^a	2,842± 0,5544	0,9018± 0,1749
GT - M5	12,66± 2,451	6,537± 1,732	2,419± 0,5201	1,096± 0,2749
GT - M6	11,66± 1,312	8,490± 0,7740 ^a	3,027± 0,8650	1,218± 0,2088

Tabela 3. Média ± desvio padrão da potência dos ritmos delta, teta, alfa e beta do ECoG. Diferentes letras na mesma linha (coluna) representam diferença estatística significativa.

Na figura 3 (A, B e C respectivamente) é possível observar o espectro de potência obtido a partir do registro do ECoG de um animal suplementado com ômega-3 (GT) avaliado com 24h (M5) e uma semana após a irradiação (M6), onde é possível visualizar a diferença na contribuição do ritmo Teta na atividade elétrica cerebral dos animais avaliados com 1 semana após a irradiação (M6).

Os valores obtidos para o parâmetro α -DFA no registro do ECoG total não mostraram nenhuma alteração significativa quando avaliados com 24 horas (M5) e uma semana (M6) após a irradiação ($p < 0,05$) (Figura 7).

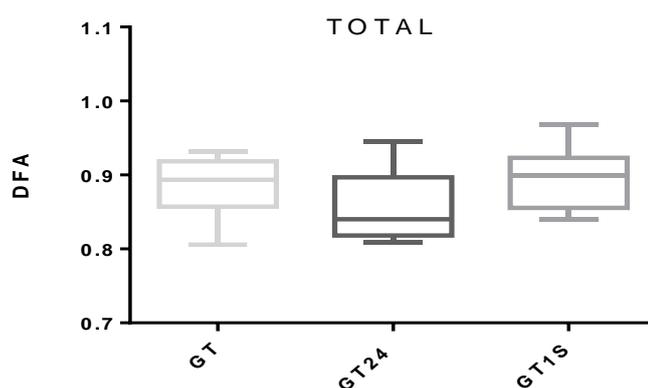


Figura 7. Gráficos mostrando os valores do α -DFA total do GT avaliado 24h e 1 semana após a irradiação. Valores com (*) representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

A técnica do DFA aplicada às diferentes faixas de frequência (Teta, Delta, Alfa e Beta) mostrou diferença estatisticamente significativa para a onda Teta ($p = 0,0053$) no GT quando avaliado uma semana após a exposição à radiação ionizante (M6) como pode ser observado na Figura 8.

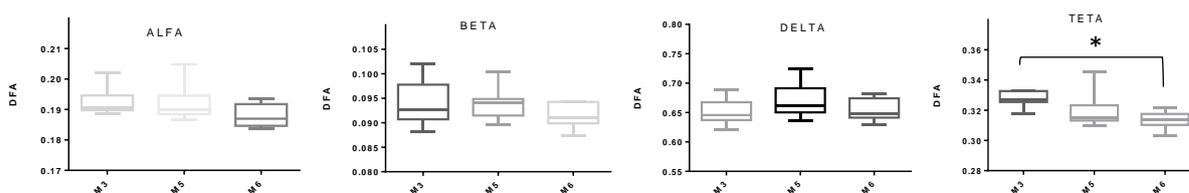


Figura 8. Gráficos mostrando os valores do DFA aplicado aos diferentes ritmos Delta (0,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) e beta (16 – 30 Hz) do GT avaliado 24h (M5) e 1 semana após (M6) a irradiação. Valores com (*) representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

3.3.2 Avaliação entre os grupos não suplementado e suplementado após a irradiação

Na avaliação entre os grupos GT e GNT avaliados 24h e uma semana pós a irradiação, não foi possível observar nenhuma diferença significativa (TABELA 4).

	DELTA		TETA		ALFA		BETA	
	GT	GNT	GT	GNT	GT	GNT	GT	GNT
M5	11,27± 0,85 ^a	12,66± 0,81 ^a	5,80± 0,42 ^a	6,54± 0,58 ^a	2,73± 0,21 ^a	2,42± 0,17 ^a	1,31± 0,07 ^a	1,10± 0,09 ^a
M6	11,79± 0,78 ^a	11,66± 0,54 ^a	7,32± 0,60 ^a	8,49± 0,32 ^a	3,00± 0,16 ^a	3,03± 0,35 ^a	1,27± 0,08 ^a	1,22± 0,08 ^a

Tabela 4. Média ± desvio padrão da potência dos ritmos delta, teta, alfa e beta do ECoG. Diferentes letras na mesma linha (coluna) representam diferença estatística significativa.

Na figura 3 observa-se um exemplar do espectro de potência obtido a partir do registro do ECoG de um animal suplementado com ômega-3 (GT) e outro de um animal não suplementado (GNT), avaliados com 24h (M5) e uma semana (M6) após a irradiação (Figura 3B, E, C e F respectivamente).

Os valores obtidos para o parâmetro α -DFA no registro do ECoG total não mostraram nenhuma alteração significativa quando avaliados com 24h e 1 semana depois da irradiação (Figura 9).

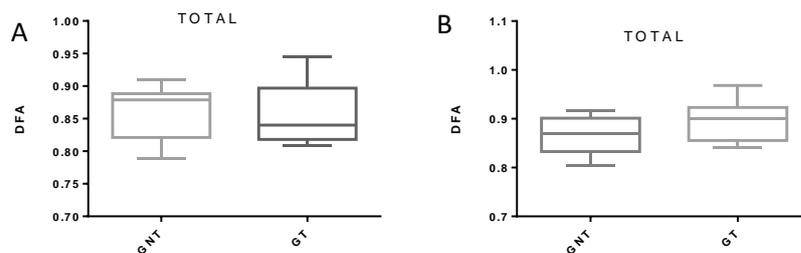


Figura 9. Valores do α -DFA aplicado ao ECoG total do (A) grupo GT avaliado com 24h e (B) dos grupos GT e GNT avaliados com 1 semana após irradiação. Valores com (*) representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Na avaliação realizada entre o grupo GNT e GT o método DFA mostrou diferença para o ritmo Teta, nas avaliações realizadas em M5 ($p=0,0055$) e M6 ($p=0,0252$). Quanto ao ritmo beta, o α -DFA mostrou diferença significativa (0,0067) entre os referidos grupos em M6 (FIGURA 10).

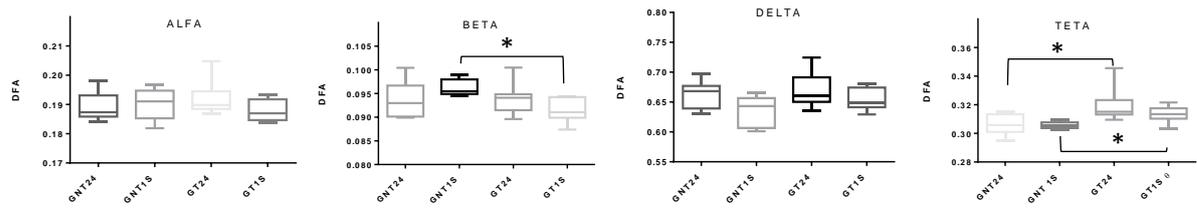


Figura 10. Gráficos mostrando os valores do α -DFA aplicado DFA do ECoG aplicado aos diferentes ritmos Delta (0,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) e beta (16 – 30 Hz) do GT em relação ao GNT avaliados 24h e 1 semana pós a irradiação. Valores com (*) representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

4. DISCUSSÃO

4.1 Avaliação do efeito do ômega-3

Atualmente a prescrição de suplementação com ômega-3 por médicos e nutricionistas tem crescido exponencialmente devido a sua essencialidade, sendo recomendados para uma variedade de doenças agudas e crônicas, porém, os resultados obtidos em ensaios clínicos e experimentais sobre a eficiência destes AGPIs de cadeia longa ainda são conflitantes (LAIDLAW; COCKERLINE; ROWE, 2014).

No presente estudo, foi possível observar que em animais suplementados com ômega-3 houve uma redução da contribuição do ritmo Beta no sinal do ECoG. Esta alteração sugere que o ômega-3 é capaz de promover alterações na dinâmica cerebral, promovendo uma lentificação na atividade elétrica cerebral, tendo em vista que reduziu a contribuição do ritmo Beta. Essa frequência de atividade cerebral geralmente está associada a estados de alerta, concentração, raciocínio e excitação (WANG, 2010).

A correlação de longo alcance antipersistente sofreu incremento para o ritmo teta, com aumento na contribuição desta, corroborando com a ideia que o ômega-3 pode estar relacionado a uma lentificação na atividade elétrica cerebral, devido este ritmo estar presente durante estados de meditação profunda e sono leve de movimento rápido dos olhos em humanos (WANG, 2010).

As oscilações do ritmo teta do hipocampo desempenham um papel na formação e recuperação da memória episódica e espacial (WANG, 2010) e estão relacionadas com desempenho cognitivo e exploração espacial (MANSO, 2012). Também tem sido discutida a relação entre os ácidos graxos e a normalização da excitabilidade cerebral em que diversos níveis, no qual um adequado suporte de AGPI poderia ser uma estratégia para a prevenção de distúrbios psiquiátricos (SAUGSTAD, 2006).

A suplementação com AGPIs e seus metabólitos podem diminuir a excitabilidade neuronal através de canais de modulação (VREUGDENHIL et al., 1996), dados compatíveis com a ideia de que o consumo alimentar dos AGPIs pode prevenir problemas associados ao sistema nervoso, como por exemplo a epilepsia, uma vez que esses nutrientes essenciais possuem a capacidade de atravessar

facilmente a barreira hemato-encefálica e, conseqüentemente, reduzir a excitabilidade neuronal (BORBA et al., 2010).

Em ratos diabéticos, alteração na excitabilidade dos neurônios piramidais foi corrigida após a suplementação com ômega-3 (YANGA et al., 2012). Em estudo utilizando modelo animal de epilepsia, a infusão intraperitoneal de 1,85 µg de DHA mostrou limitar a hiperexcitabilidade (MUSTO; GJORSTRUP; BAZAN, 2011). Enquanto que em ratos alimentados com dietas deficientes em ácidos graxos essenciais (5% de óleo de coco) desde concepção até a fase adulta apresentaram redução na velocidade de propagação da depressão alastrante cortical, sendo esta persistente até a segunda geração de filhotes (MACÊDO, 2016).

Estudo sobre a atividade elétrica cortical de ratos mostrou que a suplementação com ômega-3 dos 60 aos 90 dias de idade resultou em aumento na potência da onda Beta e redução da Delta, culminando numa maior excitabilidade cerebral (Pessoa et al., 2017). Essa observação pode ser justificada por um aumento da fluidez da membrana, em decorrência da suplementação com ômega-3, o que poderia fornecer um ambiente adequado para os canais iônicos desempenharem suas funções, facilitando o trânsito iônico (YEHUDA, 2003). Desta forma, a célula pode torna-se mais excitável, aumentando assim, a velocidade de geração e propagação dos potenciais de ação, efeito que pode indicar, uma melhora nos processos cognitivos (FALINSKA, et al., 2012).

Um estudo utilizando lêmures cinzas, recebendo AGPIs por 21 meses, concluiu a partir do registro do ECoG, que a suplementação causou um aumento na contribuição das ondas alfa, beta e gama, sem modificar significativamente a ação das ondas delta e teta, apontando para efeitos positivos dos AGPIs na dieta em várias funções do cérebro de primatas (ROYO et al., 2018).

Entretanto nos ratos suplementados com ômega-3 desde a fase intrauterina até a idade adulta, houve redução da potência do ritmo Beta no espectro de potência (Pereira et al., 2019), corroborando com os nossos resultados. Os autores sugerem que óleos ricos em AGPIs são altamente propensos a oxidação de peróxidos lipídicos e outros produtos de oxidação secundária, o que por sua vez poderia promover alteração na dinâmica cerebral. Há indícios de que mais insaturações na cadeia aumentam a susceptibilidade dos AGPIs a oxidação, uma vez que enquanto os ácidos graxos saturados e os monoinsaturados não sofrem peroxidação, os AGPIs, dentre

eles, o EPA e DHA, são altamente suscetíveis a este fenômeno devido a quantidade de insaturações presentes em suas moléculas (LENOX & BAUER, 2013; GUO et al., 2013).

Os óleos oxidados podem ter sua atividade biológica alterada e se tornar ineficazes ou prejudiciais, tendo em vista que estão presentes nas membranas do córtex neural e da retina e o DHA está envolvido no funcionamento da memória, na função excitável da membrana, biogênese e função de células fotorreceptoras, sinalização neuronal e neuroproteção (APPOLINARIO et al., 2011), então qualquer alteração na composição ou função destes pode ser prejudicial.

4.2 Avaliação do efeito da radiação

A exposição de ratos a RI na região de cabeça e pescoço em doses de 18 Gy promoveu alterações significativas na potência da onda Teta quando os animais foram avaliados 24 horas e 90 dias após a exposição, demonstrando modificações na atividade cortical dos animais decorrentes dos efeitos da radiação sobre o tecido cerebral (Aguiar et al., 2015).

Os autores sugerem que a onda Teta poderia ser considerada como possível biomarcador de exposição a RI, em decorrência da maior sensibilidade desse ritmo cerebral em relação aos demais. No presente estudo, a alteração deste ritmo cerebral obtida na análise realizada uma semana após a exposição dos animais a RI corroboram com o que foi relatado anteriormente por Aguiar e colaboradores para a espécie.

As alterações decorrentes da exposição a RI dependem em grande parte do tempo de exposição, do nível de dano e da dose absorvida pelo tecido irradiado, pois quando a radiação interage com a matéria, ocorre transferência de energia, podendo promover excitação e/ou ionização de átomos e moléculas associadas, ocasionando efeitos biológicos, que por sua vez, podem ser temporários ou permanentes (VELUDO, 2011).

A radioterapia é uma técnica amplamente empregada de maneira isolada ou combinada com quimioterapia e cirurgia no tratamento de tumores, porém, tem como efeito adverso, que o uso da radiação de feixe externo (como raios-X) em tecidos saudáveis, aumenta a probabilidade de modificações (BASKAR et al., 2014).

A exposição à RI pode ter consequências diversas sobre a estrutura e função do cérebro, pois influenciam o SNC e o comportamento, decorrentes de efeitos diretos e indiretos por reatividade do SNC ao dano por radiação de outros sistemas (ELTAHAWY et al., 2015).

Estudos moleculares dos efeitos da irradiação cerebral em animais e seres humanos fornecem evidência de diferentes anormalidades como apoptose, neuroinflamação, perda de bainhas de mielina e dano irreversível dos compartimentos do tronco neural com comprometimento de longo prazo da neurogênese adulta (WONG, VAN DER KOGEL 2004; LOGANOVSKY 2009; SEIBERT et al. 2017).

Embora ainda não estejam totalmente elucidados os mecanismos pelos quais a radiação ionizante afeta a atividade elétrica cerebral, é sugerido que estas alterações podem ser decorrentes da formação de espécies reativas de oxigênio, as quais estão envolvidas em diversas funções celulares, mas que podem ser tóxicas para a homeostase celular, resultando em peroxidação dos fosfolipídios da membrana e em alterações na sua condutividade e integridade estrutural (KALE et al., 2018).

O aumento da peroxidação lipídica é acompanhado por um aumento de radicais livres nas células neuronais. As membranas neurais no cérebro são afetadas mais rapidamente pelos radicais livres, especialmente porque são ricas em ácidos graxos insaturados, e uma maior peroxidação lipídica é observada. Portanto, com o aumento na formação de radicais livres, tanto a estrutura quanto a função dos neurônios são afetadas (KALE et al., 2018).

Assim, as membranas fosfolipídicas que envolvem as células e as organelas são muito sensíveis a ação dos radicais livres, podendo desencadear reações de auto-oxidação, com formação de novos radicais de hidroperóxidos lipídicos - (LOOH). A peroxidação das membranas gera consigo alterações estruturais, principalmente perda da elasticidade. A fluidez da membrana plasmática está intimamente relacionada com a presença das cadeias insaturadas dos fosfolipídios, das proteínas transportadoras e do colesterol. O sistema de transporte, inclusive a bomba de Na⁺K⁺/ATPásica, se desestabiliza e perde a seletividade para entrada e saída de nutrientes e componentes tóxicos para a célula. Além disso, pode ocorrer expansão de líquidos intracelulares com risco de ruptura da membrana e subsequente apoptose celular (ELTAHAWY et al., 2015).

4.3 Avaliação do efeito da radiação ionizante em animais suplementados com ômega-3

Na avaliação do espectro de potência e da flutuação dos dados (DFA) dos animais que receberam o tratamento com ômega-3 e foram irradiados, foi observado que houve um aumento na potência do ritmo teta do ECoG, quando avaliados uma semana após a irradiação (Efeito tardio).

A administração de substância antioxidante antes da irradiação pode diminuir o efeito prejudicial da radiação porque absorve os radicais livres, protege os tecidos contra derivados de oxigênio tóxicos, como superóxido ânions e radicais hidroxila (OH), inibe enzimas envolvidas na reação de iniciação (RUSSO et al., 2000) e terminam as reações em cadeia doando átomos de hidrogênio ao radical peróxido (DIMFEL et al. 1986). Porém a radiação possui ação sobre os ácidos graxos promovendo a destruição de antioxidantes naturais e permitindo a formação de peróxidos (ELTAHAWY et al., 2015).

A radiação ionizante induz a oxidação de lipídios e proteínas através das espécies reativas do oxigênio (ROS). A peroxidação lipídica é um evento citotóxico definido por eventos bioquímicos sucessivos desencadeados pelos radicais livres determinando a oxidação extensa de ácidos graxos insaturados e membranas. Os subprodutos formados geram alterações estruturais e funcionais na membrana celular acarretando alteração no fluxo de substrato iônico e molecular desencadeando diversos processos (ACKERSTAFF et al., 2003). Assim, radiações ionizantes causam inibição da mitose, indução de apoptose ou ainda podem desencadear o processo de reparo celular (WANG et al., 2009). Assim, alterações radioinduzidas lipídicas e protéicas são esperadas.

O cérebro apresenta uma baixa capacidade de reagir contra a formação de ROS devido a suas limitadas defesas antioxidantes, ao alto consumo de oxigênio e ao alto teor de ácidos graxos insaturados, em comparação aos demais tecidos, tornando este órgão mais vulnerável ao aumento de espécies reativas (KARELSON et al., 2001; HALLIWELL E GUTTERIDGE, 2015).

O ataque dos radicais livres sobre os ácidos graxos provoca a perda destes ácidos graxos os quais desempenham importante papel na estrutura da membrana celular e na formação de prostaglandinas e leucotrienos.

As ROS também provocam a formação de peróxidos lipídicos os quais lesam várias estruturas celulares. O que poderia ser um fator atenuante no uso dos ácidos

graxos durante os processos de radioterapia, pois estaríamos fornecendo mais substrato para o ataque dos radicais livres. Embora não tenham sido encontrados estudos relatando este fenômeno.

No estudo realizado por SOARES (2018), foram avaliadas as alterações lipídicas radioinduzidas em tecido cerebral de ratos identificando alterações no perfil lipídico do tecido cerebral, sugerindo várias possibilidades tais como lesão direta do DNA, formação das ROS que levam a ruptura das ligações intermoleculares do DNA, oxidação lipídica, alteração nos mecanismos sinalização para reparo celular e molecular e alterações micro estruturais intracelulares. Porém afirma a necessidade de maiores estudos a fim de desvendar os mecanismos fisiológicos e moleculares radioinduzidos.

Finalmente, gostaria de salientar a importância de estudos semelhantes aos apresentados neste trabalho, relacionando aspectos da influência de dietas ricas em AGPI na atividade elétrica cortical.

A característica de autossimilaridade e caoticidade da atividade elétrica cortical possibilita que seu comportamento seja avaliado por meio de técnicas como o DFA. Este método tem sido empregado na análise de sinais eletrofisiológicos diversos como no eletrocardiograma e eletroencefalograma (GOLINSKA, 2012). Os valores obtidos para o índice α -DFA permite distinguir a ausência ou presença de correlação do sinal ao longo do tempo e se a referida correlação, quando presente é do tipo persistente ou antipersistente. Por meio deste parâmetro então, seria possível avaliar alterações no comportamento da atividade elétrica cerebral em indivíduos expostos a radiação com ou sem suplementação com ômega-3.

O índice α -DFA para o ECoG total dos animais nos distintos momentos de avaliação apresentou comportamento persistente. O mesmo comportamento foi observado na onda delta em ambos os grupos experimentais. Por outro lado, os demais ritmos cerebrais (Teta, Alfa e Beta) demonstraram correlação de longo alcance anti-persistente.

Na correlação persistente, ao longo do tempo é esperado a ocorrência de valores maiores para uma determinada faixa de frequência no ECoG. Por outro lado, a antipersistência observada para as frequências mais rápidas indica que ao longo do tempo frequências maiores possuem maior probabilidade de serem seguidas por frequências menores, e vice-versa.

O DFA pode ser aplicado em sinais eletrofisiológicos como uma ferramenta sensível para distinguir condições normais e patológicas em sistemas dinâmicos, dentre eles, a atividade elétrica cerebral. Apesar do comportamento de correlação distinto para os ritmos delta, alfa, teta e beta, tanto a suplementação com ômega-3 quanto a exposição à RI ou a combinação de ambas não modificaram o comportamento da dinâmica cerebral nas condições experimentais utilizadas.

5. REFERÊNCIAS

- ACKERSTAFF, E.; GLUNDE, K.; BHUJWALLA, Z. M. Metabolismo fosfolipídico da colina: um alvo em células cancerígenas? **Jornal de bioquímica celular**, v. 90, n. 3, p. 525-533, 2003.
- AGUIAR, L. A. A., Silva, I. M. S., Fernandes, T. S., & Nogueira, R. A. (2015). Long-term correlation of the electrocorticogram as a bioindicator of brain exposure to ionizing radiation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, (AHEAD), 00-00.
- 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.
- APPOLINARIO, P. P. et al. METABOLISM, OXIDATION AND BIOLOGICAL IMPLICATIONS OF DOCOSAHEXAENOIC ACID IN NEURODEGENERATIVE DISEASES. **Química Nova**, v. 34, n. 8, p. 1409-1416, 2011.
- BASKAR, R. et al. Biological response of cancer cells to radiation treatment. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 1, p. 1-9, 2014.
- BHATIA, H. S. et al. Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood. **Plos One**, v. 6, n. 12, p. e28451, 2011.
- BORBA, J. M. C. et al. Essential fatty acid deficiency reduces cortical spreading depression propagation in rats: a two-generation study. **Nutritional neuroscience**, v. 13, n. 3, p. 144-150, 2010.
- CASTRO, C. R., MORAES, R. B., SILVA, J. R., ALVES, A. D., COLIN, L. A., & NOGUEIRA, R. A. Análisis de fluctuaciones sin tendencia aplicada en la evaluación fisiológica cardíaca en perros en reposo y después del ejercicio. Análise de flutuação sem tendência aplicada na avaliação fisiológica cardíaca em cães em repouso e pós-esforço.
- COLÁS, A., VIGIL, L., VARGAS, B., CUESTA–FRAU, D., & VARELA, M. (2019). Detrended Fluctuation Analysis in the prediction of type 2 diabetes mellitus in patients at risk: Model optimization and comparison with other metrics. *PloS one*, 14(12).
- COURA, C. F.; MODESTO, P. C. Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review. **Einstein** (São Paulo), v. 14, n. 1, p. 71-76, 2016
- DA COSTA, E. T. P. M. Correlação entre sinais das ondas cerebrais e a carga cognitiva em ambientes extremos controlados. 2014.
- DI MINNO, M. N. D. et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 18, n. 41, p. 5839, 2012.
- DIMPFEL, W. et al. 'Fingerprints' of Central Stimulatory Drug Effects by Means of Quantitative Radioelectroencephalography in the Rat (Tele-Stereo-EEG). **Neuropsychobiology**, v. 15, n. 2, p. 101-108, 1986.
- ELTAHAWY, N. A. et al. Role of Omega-3 Fish Oil on Electrophysiological Variations in Rats Exposed to Sodium Fluoride and/or Gamma Rays. **Journal of Nuclear Technology in Applied Science**, v. 3, n. 4, p. 221-228, 2015.
- FRANCO, P. et al. Hypericum perforatum and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation:

a single-arm prospective observational study. **Radiation Oncology**, v. 9, n. 1, p. 297, 2014.

GOLINSKA, A. K. Detrended fluctuation analysis (DFA) in biomedical signal processing: selected examples. **Study in Logic, Grammar and Rhetoric**, v. 29, p. 107-115, 2012.

GUO, S. et al. Role of C a2+ in folding the tandem β -sandwich extender domains of a bacterial ice-binding adhesin. **The FEBS journal**, v. 280, n. 22, p. 5919-5932, 2013.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press, USA, 2015.

HAO M. M. et al.; Early emergence of neural activity in the developing mouse enteric nervous system. **Journal of Neurology**. 2011; 31: 15352-61

HU, K. et al. Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Physical Review E*, v. 64, n. 1, p. 011114, 2001.

KALE, A. et al. Neuroprotective effects of Quercetin on radiation-induced brain injury in rats. **Journal of radiation research**, v. 59, n. 4, p. 404-410, 2018.

KANTELHARDT, J. W. et al. Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 295, n. 3-4, p. 441-454, 2001.

KARELSON, E. et al. The cerebrocortical areas in normal brain aging and in Alzheimer's disease: noticeable differences in the lipid peroxidation level and in antioxidant defense. **Neurochemical research**, v. 26, n. 4, p. 353-361, 2001.

LAGE, A. C. Análise de novos dados linguísticos: a eletroencefalografia em neurociência da linguagem. **Revista FSA (Centro Universitário Santo Agostinho)**, v. 10, n. 1, p. 153-172, 2013.

LAIDLAW, M.; COCKERLINE, C. A.; ROWE, W. J. A randomized clinical trial to determine the efficacy of manufacturers' recommended doses of omega-3 fatty acids from different sources in facilitating cardiovascular disease risk reduction. **Lipids in health and disease**, v. 13, n. 1, p. 99, 2014.

LENOX, C. E.; BAUER, J. E. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 27, n. 2, p. 217-226, 2013.

LOGANOVSKY, K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain?. **Data Science Journal**, v. 8, p. BR13-BR35, 2009.

LOGANOVSKY, K. N.; YURYEV, K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: part 1: conventional EEG analysis. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 13, n. 4, p. 441-458, 2001.

MACÊDO, P. F. C. de. **Exercício em esteira promove ação ansiolítica e sua associação com óleo de peixe reduz a excitabilidade cerebral em ratos Wistar adultos**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

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.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Alimentos nutrição & dietoterapia. Krause's food, nutrition & diet therapy. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

- MANSO, L. M. C. O eletroencefalograma na patologia de hiperatividade-défice de atenção. 2012. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.
- MARAZZITI, D. et al. Efeitos cognitivos, psicológicos e psiquiátricos da exposição à radiação ionizante. **Current medicinal medicine**, v. 19, n. 12, p. 1864-1869, 2012.
- MUNIZ, R. M.; ZAGO, M. M. F. Para experimentar oncologia de radiação para pacientes: um remendo de veneno. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 6, p. 998-1004, 2008.
- MUSTO, A. E.; GJORSTRUP, P.; BAZAN, N. G. The omega-3 fatty acid-derived neuroprotectin D1 limits hippocampal hyperexcitability and seizure susceptibility in kindling epileptogenesis. **Epilepsia**, v. 52, n. 9, p. 1601-1608, 2011.
- PENG, C.-K. et al. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical Review e*, v. 49, n. 2, p. 1685, 1994.
- PEREIRA, D. D. et al. Modulação da atividade elétrica cortical promovida pela suplementação com ômega-3 e melatonina associados a exercício físico. **Nutrição e Promoção da Saúde**. 976 ed.: Atena Editora, p. 80-92, 2019
- 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.
- RATNAYAKE, W.M.; GALLI, C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, n. 1-3, p. 8-43, 2009.
- RODRIGUEZ, E.; ECHEVERRIA, J. C.; ALVAREZ-RAMIREZ, J. Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 384, n. 2, p. 429-438, 2007.
- ROYO, J. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive functions, electrocortical activity and neurogenesis in a non-human primate, the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*). **Behavioural brain research**, v. 347, p. 394-407, 2018.
- RUSSO, A. et al. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. **Cell biology and toxicology**, v. 16, n. 2, p. 91, 2000.
- SAUGSTAD, L. F. Are neurodegenerative disorder and psychotic manifestations avoidable brain dysfunctions with adequate dietary omega-3?. **Nutrition and health**, v. 18, n. 3, p. 203-215, 2006.
- 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, jun. 2005.
- SEIBERT, T. M. et al. Radiation dose-dependent hippocampal atrophy detected with longitudinal volumetric magnetic resonance imaging.. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 97, n. 2, p. 263-269, 2017.
- SERLETIS, A., URITSKAYA, O. Y., & URITSKY, V. M. (2008). Detrended fluctuation analysis of the US stock market. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18(02), 599-603.
- SHARMA, N. K. et al. Role of ionizing radiation in neurodegenerative diseases. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, 2018.

SOARES, M. F. Análise lipídica de tecidos cerebrais expostos à radiação por DESI-MS. 2018.

STANLEY, H. E. et al. Statistical physics and physiology: monofractal and multifractal approaches. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 270, n. 1, p. 309-324, 1999.

TARTARI, R.F.T.; BUSNELLO, F.M.B.; NUNES, C.H.A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia.**, v.56, n.1, p.44, 2010.

TASSONI, D. et al. The role of eicosanoids in the brain. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 17, n. S1, p. 220-228, 2008.

VREUGDENHIL, M. et al. Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 22, p. 12559-12563, 1996.

WANG, M. F. et al. Regulation of the intracerebroventricular administration of brain-derived neurotrophic factor on baroreflex function and insulin sensitivity in rats. **Chinese journal of physiology**, v. 55, p. 184-191, 2012.

WANG, Xiao-Jing. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 1195-1268, 2010.

WONG, C. S.; VAN DER KOGEL, A. J. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. **Molecular interventions**, v. 4, n. 5, p. 273, 2004.

YANG, R.-H. et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids improves learning performance of diabetic rats by regulating the neuron excitability. **Neuroscience**, v. 212, p. 93-103, 2012.

ZAMBOM, M. A.; SANTOS, G. T.; MODESTO, E. C. Importância das gorduras poliinsaturadas da saúde humana. **Sociedade Brasileira de Zootecnia**, v. 547, p. 553-7, 2004.