



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**EFEITO DO CAMPO MAGNÉTICO DE BAIXA FREQUÊNCIA NA ATIVIDADE  
ELÉTRICA CORTICAL DE RATOS APÓS INDUÇÃO DE *STATUS EPILEPTICUS***

**EVA LUANA ALMEIDA DA SILVA**

**RECIFE**

**2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**EFEITO DO CAMPO MAGNÉTICO DE BAIXA FREQUÊNCIA NA ATIVIDADE  
ELÉTRICA CORTICAL DE RATOS APÓS INDUÇÃO DE *STATUS EPILEPTICUS***

**EVA LUANA ALMEIDA DA SILVA**

**Orientador:**

Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para obtenção do grau de Doutora em Biociência Animal, Área de concentração Morfofisiologia Animal.

**Recife**

**2022**

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)

---

- S586e Silva, Eva Luana Almeida da  
Efeito do campo magnético de baixa frequência na atividade elétrica cortical de ratos após indução de status epilepticus / Eva Luana Almeida da Silva. - 2022.  
80 f. : il.
- Orientador: Romildo de Albuquerque Nogueira.  
Inclui referências.
- Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Recife, 2022.
1. EEG. 2. DFA . 3. Espectro de potência. 4. Epilepsia. 5. CEM. I. Nogueira, Romildo de Albuquerque, orient. II. Título

CDD 636.089

---

**EVA LUANA ALMEIDA DA SILVA**

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira-UFRPE

Orientador

---

Profª Drª Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes-UFPE

Membro Titular Externo

---

Profª Drª Juliana Oliveira De Carvalho-UFPI

Membro Titular Externo

---

Dr. Edbhergue Ventura Lola Costa-UFRPE

Membro Titular Interno

---

Prof. Dr. Emmanuel Viana Pontual-UFRPE

Membro Titular Interno

---

Profª Drª Jeine Emanuele Santos da Silva-UFRPE

Membro Suplente Externo

---

Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes-UFPE

Membro Suplente Externo

**Recife**

**2022**

*Quando se navega sem destino,*

*nenhum vento é favorável.*

Sêneca

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me acompanhar e me guiar em cada uma de minhas conquistas. Aos meus avós, pelo amor, zelo e coragem em assumir papéis que ultrapassaram de longe suas obrigações. À minha mãe, por ter dado muito mais do que ela sonhou em ter. À minha irmã Kelly, por desejar e pedir à Deus por tudo de melhor na minha vida dia após dia. Ao meu padrinho por ser inspiração, fortaleza e refúgio.

Ao professor Romildo Nogueira, pela orientação, cumplicidade, solidariedade e exemplo a ser seguido. Sempre me deu seu apoio, confiou e acreditou em mim. À Prof<sup>a</sup> Maria José de Sena, uma mulher guerreira, digna e que me permitiu chegar onde estou apesar de nunca ter sonhado com tanto.

Agradeço ao restante da minha família, que estando ao meu lado ou distantes, sempre me deram forças para continuar em frente, seguindo meus sonhos, não sei como não amá-los com todo meu coração.

Aos meus amigos que sempre entenderam minha ausência, e a outros que até hoje não a aceitam e me amam mesmo assim: Regina, Waldir, Gi, Cleyton, Fatinha, Bruno, Milena, David, amigos por assim dizer, mas não são menos que irmãos do coração, para esta e muitas outras vidas. Grata à Deus por tê-los!

À minha família do LABTEC, em especial à Dani, Hanna, Jeine, e Ed, esse quarteto é incrivelmente perfeito junto e amo imensamente cada um. Ao meu amigo, Emmanuel, que é a gentileza, e boa vontade em forma de gente, um poço de paz e calma. Minha querida Gesilda, uma mulher maravilhosa, com um coração maior que o mundo. Leo, que me ajudou nos desafios da programação para facilitar a análise dos meus dados a qualquer hora do dia, da noite ou da madrugada. Felipe, sempre cheio de energia e animação. E, Márcia, que é pura empatia.

À minha grande amiga da graduação e para toda a vida Marcelinha, que é uma das mulheres mais fortes e companheiras que eu conheço.

Em especial, à minha anjinha e amiga Ismaela, que é a pessoa mais humilde, benevolente e de coração puro que eu conheço, sorte das pessoas que tiveram a chance de tê-la passando por sua vida, mesmo que em curto tempo ela é transformadora.

Por fim, gostaria de agradecer ao meu marido, Ardilles, e ao nosso filho Heitor, por serem meu lar e sem dúvida meu maior incentivo para que eu siga em frente apesar de cada dificuldade.

Amo todos vocês!

## RESUMO

A sociedade atual utiliza constantemente inúmeros recursos elétricos em seu cotidiano. Quando a carga elétrica é colocada em movimento é criado um campo magnético em torno da corrente elétrica gerada pelo movimento da carga, quando se trata da fiação elétrica comum, o Campo Eletromagnético (CEM) correspondente possui frequência extremamente baixa de até 60 Hz. A literatura apresenta inúmeros estudos dedicados a investigar quais as influências da exposição ao CEM em indivíduos saudáveis ou com algum distúrbio. Entretanto existem contradições entre os reais efeitos desta exposição, não havendo consenso quanto a causa, prejuízos à saúde, possibilidades no tratamento de enfermidades ou se o mesmo não causa qualquer influência aos organismos. Os dados que relacionam a exposição ao CEM de até 60 Hz e a atividade elétrica cerebral são escassos. A epilepsia é a doença neurológica mais comum no mundo, e esta doença que entre outras características apresenta uma disfunção elétrica cortical torna o indivíduo epilético sensível a convulsões em vários aspectos, entre eles o ambiental. Desta forma, uma questão a ser respondida é se o paciente com epilepsia sujeito a exposição ao CEM ficaria mais propenso a desencadear alterações em sua dinâmica elétrica cortical? Em caso afirmativo, tais alterações causam prejuízo ou benefício ao paciente? No presente trabalho, buscou-se verificar os efeitos da exposição ao Campo Magnético (CM) de 60 Hz sobre os parâmetros da atividade elétrica cortical antes e após modelo animal de indução ao *status epilepticus*, em ratos adultos machos. Para o registro da atividade elétrica cerebral dos animais foi utilizado o eletrocorticograma (ECoG). O ECoG foi analisado pelos métodos matemáticos: Densidade Espectral (DE) e a análise de flutuação destendenciada (DFA). Dezoito ratos Wistar de 90 dias foram registrados antes e após indução por pilocarpina ao *status epilepticus*. Os animais foram divididos em dois grupos (G1 antes e G2 antes) e registrado o ECoG de cada grupo. Em seguida, um grupo recebeu apenas a droga indutora do *status epilepticus* (G1 depois) e o outro grupo recebeu a droga e foi submetido ao CM (G2 depois) e, novamente, foram registrados os sinais do ECoG. O DFA do ECoG não apresentou diferença significativa em nenhum dos grupos. A DE apresentou diferença entre G1 antes e G1 depois apenas na onda delta. Enquanto que o DFA das ondas alfa, delta e teta apresentaram diferenças significativas entre G1 antes e G1 depois. Este estudo sugere que a exposição ao CM com intensidade de 1 mT e frequência 60 Hz foi capaz de amenizar os efeitos do *status epilepticus* sobre a atividade elétrica cerebral.

**Palavras-chave:** EEG, espectro de potência, DFA, epilepsia, CEM, CM.

## **ABSTRACT**

Today's society constantly uses numerous electrical resources in their daily lives. When the electric charge is put in motion, a magnetic field is generated around the current, when it comes to common electrical wiring the corresponding Electromagnetic Field (EMF) has an extremely low frequency of up to 60 Hz. The literature presents numerous studies dedicated to discovering the influences of exposure to EMF in healthy individuals or in the face of some disorder. However, there are contradictions between the real effects of this exposure, there is no consensus as to the cause, damage to health, possibilities in the treatment of diseases or if it does not cause any influence to organisms. Data linking EMF exposure up to 60 Hz on brain electrical activity are scarce. Epilepsy is the most common neurological disease in the world, and cortical electrical dysfunction makes the epileptic individual sensitive to seizures in several aspects, including the environment. In this way, would the epilepsy patient exposed to EMF be more likely to trigger changes in their cortical electrical dynamics? If so, do such changes cause harm or benefit to the patient? In the present work, we sought to verify the effects of exposure to Magnetic Field (MF) at 60 Hz on the parameters of cortical electrical activity before and after an animal model of status epilepticus in adult male rats. The electrocorticogram (ECoG) was used to record the electrical brain activity of the animals. The ECoG was analyzed by mathematical methods: Spectral Density (SD) and detrended fluctuation analysis (DFA). Eighteen 90-day-old Wistar rats were recorded before and after pilocarpine induction of status epilepticus. After the first record, the animals were divided into two groups (G1 before and G2 before), then one group received only the drug that induces status epilepticus (SE) (G1 after) and the other group received the drug that induces SE and underwent MF (G2 after). The second record was obtained 24 hours after drug administration that induces SE and compared to that obtained before status epilepticus induction. The DFA of the ECoG segment showed no significant difference in any of the groups. SD showed a difference between G1 before and G1 after only in the delta wave. While the DFA of alpha, delta and theta waves showed significant differences between G1 before and G1 after. This study suggests that 24-hour exposure to MF with an intensity of 1 mT and a frequency of 60 Hz was able to attenuate the effects of status epilepticus on brain electrical activity.

**Keywords:** EEG, power spectrum, DFA, epilepsy, EMF, MF.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	VI
<b>ABSTRACT</b>	VII
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	X
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	XII
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL	17
2.1.1 ONDAS CEREBRAIS	19
2.2 ELETROENCEFALOGRAMA (EEG) E ELETROCORTICOGRAMA (ECOG)	22
2.3 EPILEPSIA	24
2.4 ANÁLISES MATEMÁTICAS E COMPUTACIONAIS APLICADAS AO EEG E A EPILEPSIA	26
2.4.1 ESPECTRO DE POTÊNCIA (EP) A PARTIR DA TRANSFORMADA DE FOURIER (TF) E ANÁLISE DE FLUTUAÇÃO DESTENDENCIADA (DFA)	28
2.5 EXPOSIÇÃO CEREBRAL AO CAMPO MAGNÉTICO	31
3.OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.1OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4.REFERÊNCIAS	34
<b>CAPÍTULO I</b>	
DECLARAÇÃO DE PUBLICAÇÃO	46
<i>Epilepsia e a atividade elétrica cerebral: novas metodologias de análise do eletroencefalograma (EEG)</i>	46
RESUMO	47
ABSTRACT	47
1. MATERIAL E MÉTODOS	48
2. INTRODUÇÃO	48

3. EPILEPSIA	49
4. ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL: IMPORTÂNCIA DOS PADRÕES DE NORMALIDADE	51
5. ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL NO QUADRO DE EPILEPSIA: NOVAS FORMAS DE ANÁLISE	53
6. CONCLUSÃO	55
7. REFERÊNCIAS	56

## **CAPÍTULO II**

<b>Campo magnético de baixa frequência na atividade elétrica cortical de ratos após indução de <i>status epilepticus</i></b>	60
RESUMO	60
INTRODUÇÃO	61
MATERIAL E MÉTODOS	63
RESULTADOS	68
DISCUSSÃO	71
CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS	73
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	80

## LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I		Pág
<b>Figura 1.</b>	Representação esquemática do potencial de ação. <b>Fonte:</b> Potencial de Ação   brainy	18
<b>Figura 2.</b>	Desenho esquemático representando a comunicação entre neurônios através da sinapse química, na qual é possibilitada a propagação do impulso nervoso de um neurônio para outro. <b>Fonte:</b> Visão geral da estrutura do neurônio e a sua função (artigo)   Khan Academy	19
<b>Figura 3.</b>	Representação das principais ondas cerebrais e suas respectivas frequências e amplitudes isoladas no sinal, bem como a suas relações com o estado cognitivo do indivíduo. <b>Fonte:</b> Batidas binaurais e sonhos lúcidos: seu guia completo   O Nexxus	20
<b>Figura 4.</b>	Procedimento para a aquisição do EEG. <b>Fonte:</b> exame eletroencefalograma? José Aldair Morsch	23
<b>Figura 5.</b>	Eletrodos dispostos no córtex cerebral. <b>Fonte:</b> Modificado de Nagahama e colaboradores (2018).	23
CAPÍTULO II		
<b>Figura 1.</b>	A, sinal do ECoG de um rato do G1 antes. B. sinal do ECoG de um rato do G1 depois. C, sinal do ECoG de	64

um rato do G2 antes. D, sinal do ECoG de um rato do G2 depois.

- Figura 2.**  $\alpha$  de DFA do ECoG de cada grupo. G1 antes e depois da aplicação da pilocarpina. G2 antes da aplicação da pilocarpina e do campo magnético e depois da aplicação da pilocarpina mais exposição ao campo magnético. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ). 68
- Figura 3.** Densidade espectral das ondas (alfa, beta, delta e teta) de um animal para o grupo G1 (acima) e G2 (abaixo) apresentando a predominância da onda delta em ambos os animais. 69
- Figura 4.** Densidade espectral das ondas (alfa, beta, delta e teta) de cada grupo. G1 antes e depois da aplicação da pilocarpina. G2 antes e depois da aplicação da pilocarpina associada à exposição ao campo magnético. Apenas houve diferença estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ) na onda delta do G1, representado por asterisco. 69
- Figura 5.**  $\alpha$  do DFA das ondas (alfa, beta, delta e teta) de cada grupo. G1 antes e depois da aplicação da pilocarpina. G2 antes e depois da aplicação da pilocarpina associada à exposição ao campo magnético. Os asteriscos representam diferenças estatisticamente significativas ( $p<0,05$ ) entre os grupos G1 antes e depois expressas nas ondas alfa, beta e delta. 70

## LISTA DE ABREVIATURAS

AEC	Atividade Elétrica Cerebral
CEM	Campo Eletromagnético
CEMs	Campos Eletromagnéticos
CM	Campo Magnético
CMs	Campos Magnéticos
DE	Densidade Espectral
DF	Dimensão Fractal
DFA	Detrended Fluctuation Analysis (Análise de Flutuação Destendenciada)
DFA-1	Intervalo linear
DFA-2	Intervalo quadrático
DFA-3	Intervalo Cúbico
DFA-m	Intervalo de grau m.
ECoG	Eletrocorticograma
EEG	Eletroencefalograma
EFR	Espaço de Fase Reconstruído
G1	Animais não expostos ao campo magnético

G2	Animais expostos ao campo magnético
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
Hz	Hertz
ILAE	International League Against Epilepsy (Liga Internacional Contra a Epilepsia)
MHz	Megahertz
$\mu$ V	Microvolts
mm	Milímetro
mT	Militesla
mV	milivolts
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Potencial de Ação
REM	rapid eye moviment
SampEn	Entropia Amostral
SE	Status Epilepticus
SNC	Sistema Nervoso Central
T	Tesla
TF	Transformada de Fourier
V	Volts

## 1. INTRODUÇÃO

Quando uma corrente elétrica alternada passa em um fio condutor gera um campo eletromagnético (CEM) (HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2012). Conforme ocorre uma expansão tecnológica há um aumento substancial no consumo da energia elétrica, e, tanto a geração quanto a distribuição, criam um CEM de baixa frequência de 50 a 60Hz, conseqüentemente, a sociedade se encontra em inevitável exposição a esse campo (MATOS *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2018; SOUZA, 2017).

A população mundial convive com a crescente poluição eletromagnética em diferentes níveis de potência e frequência decorrente do aumento da quantidade de equipamentos elétricos e eletrônicos, seja em residências, em espaços de lazer ou em locais laborais. O efeito da exposição aos CEMs à saúde humana vem estimulado o interesse dos pesquisadores (CARPENTER, 2019; DA SILVA SANTOS *et al.*, 2021; HORE, 2019).

Alguns cientistas investigaram a influência do CEM no cérebro em face da epilepsia. Segundo Khajei e colaboradores (2021), no modelo de epilepsia do lobo temporal, o CEM pode representar um promissor tratamento melhorando o prejuízo na aprendizagem e na memória, bem como na plasticidade sináptica. Entretanto, é possível especular que CEMs de alta frequência, como os emitidos por telefones celulares, podem causar alterações na atividade elétrica cerebral de pessoas com epilepsia provavelmente por meio do aumento da excitabilidade cortical (AZMY *et al.*, 2020).

De acordo com Elsayw e colaboradores (2019), uma chamada de telefone celular com a duração de pelo menos 30 minutos é capaz de influenciar

negativamente o processo de cognição em pessoas com epilepsia, principalmente no momento pós crise epiléptica. Os autores ainda sugerem uma cooperação internacional entre os pesquisadores para que sejam obtidos resultados baseados em evidências para definição de diretrizes capazes de protegerem as pessoas dos efeitos da exposição ao CEM, principalmente os indivíduos com epilepsia.

Uma ferramenta útil para o diagnóstico bem como para o acompanhamento de pessoas epiléticas é o Eletroencefalograma, no qual é registrada a atividade elétrica cerebral através de eletrodos dispostos no couro cabeludo do indivíduo, sendo esta atividade elétrica decorrente da sobreposição dos potenciais de ação em uma população de neurônios (ACHARYA *et al.*, 2019). Essa atividade também pode ser detectada pelo eletrocorticograma (ECoG) possibilitando ainda uma maior qualidade no registro pelo fato dos eletrodos serem dispostos diretamente no córtex cerebral. O registro da atividade elétrica cortical aparenta ser aleatória, entretanto, permite identificar padrões de ondas distintas que podem variar de acordo com o estado e a consciência, e, diante de perturbação no SNC.

Métodos matemáticos podem ser aplicados ao ECoG com a finalidade de estudar sua dinâmica e identificar possíveis alterações dos padrões eletrocorticográficos fisiológicos. Os métodos matemáticos e computacionais vêm sendo utilizados para análise de séries temporais fisiológicas, como a atividade elétrica cerebral que apresenta propriedades caóticas. Tais métodos envolvem a teoria do caos e fractais, sendo eficientes para o entendimento sobre a dinâmica cerebral; entre estes métodos se encontram a Análise de Flutuação Destendenciada (DFA), Entropia Amosral (SampEn), Dimensão Fractal (DF) e o Espaço de Fase Reconstruído (EFR) ( DÍAZ *et al.*, 2021; ELÍAS *et al.*, 2022a; ELÍAS *et al.*, 2022b; KARIMUI, 2021; LU, XIAO JIE *et al.*, 2021; RUIZ-PADIAL & IBÁÑEZ-MOLINA, 2018; TUNCER *et al.*, 2021).

Considerando as contradições reveladas nos estudos dos efeitos que os campos magnéticos (CMs) e eletromagnéticos (CEMs) podem causar no cérebro de indivíduos com epilepsia, a análise por meio de ferramentas matemáticas da atividade elétrica cerebral pode ser promissora na identificação desses possíveis efeitos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Atividade Elétrica Cerebral

O cérebro é o órgão essencial ao Sistema Nervoso Central (SNC) e é responsável pelo recebimento, processamento e resposta adequada aos estímulos vindos de dentro ou de fora do corpo dos seres vivos. O córtex cerebral recebe, interpreta e integra informações de todas as vias sensitivas do corpo. Esta integração é fundamental para que as diferentes partes do corpo possam interagir para a manutenção da homeostase corporal (HALL, 2017).

O pensamento, o raciocínio e a linguagem são exemplos de funções cognitivas e de processamento de informação de nível mais elevado que ocorrem no córtex cerebral. Para desempenhar estas e outras funções, existem células especializadas que permitem a condução de impulsos elétricos que resultam na atividade elétrica cerebral do indivíduo (KANDEL *et al.*, 2014; HALL, 2021).

Os neurônios fazem parte de uma classe de células que possuem membranas excitáveis, isso significa que são capazes de gerar e propagar uma atividade elétrica chamada de Potencial de Ação (PA). O PA provoca uma súbita alteração no potencial de repouso da membrana celular através do transporte de íons entre os meios interno e externo da célula. Para isso, o estímulo desencadeador do PA deve atingir seu limiar, conforme representa a Figura 1 (STANFIELD, 2014).

Cada PA gera uma rápida alteração do potencial de membrana do neurônio que dura aproximadamente 4 ms desde o início da despolarização até o retorno para seu estado de repouso, conforme observado na Figura 1. Durante a despolarização o potencial da membrana muda de cerca de -70mV para +35mV, em seguida, durante a repolarização retorna para -70mV, e, durante a hiperpolarização, o potencial da membrana pode chegar até -90mV, e por fim, retorna ao estado de repouso (STANFIELD, 2014).

Fonte: Potencial de Ação | brainy

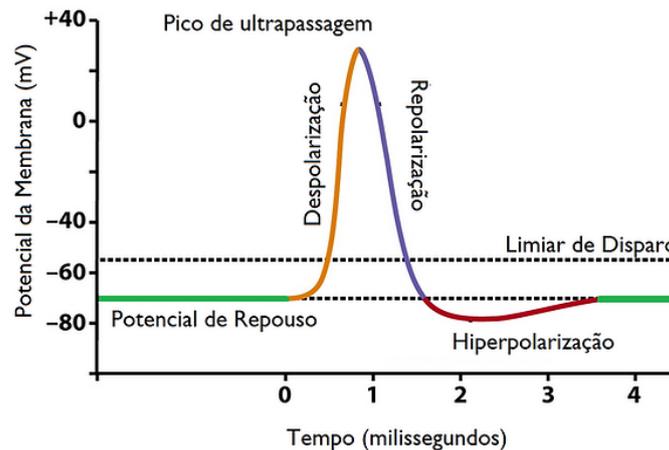
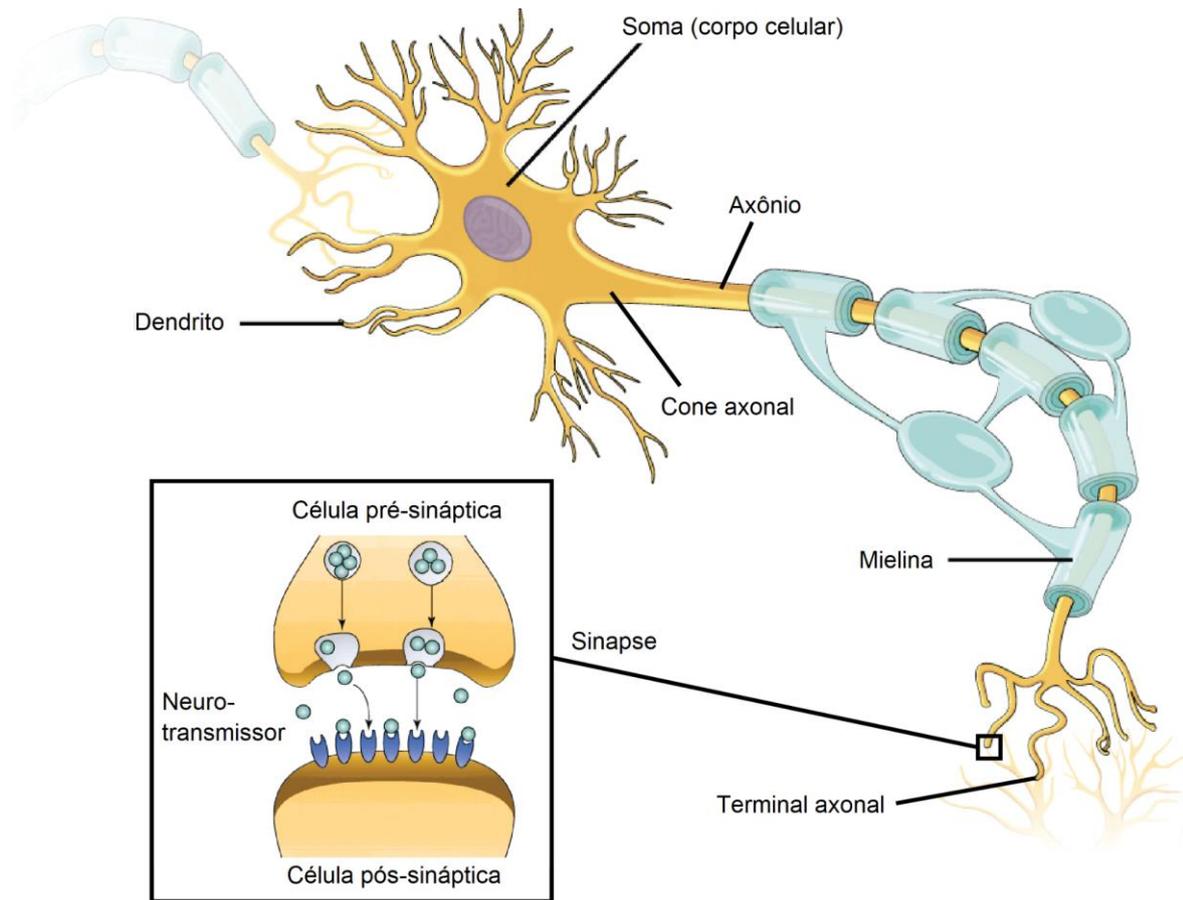


Figura 1 - Representação esquemática do potencial de ação.

O cérebro codifica e processa as informações sensoriais por meio do PA. A comunicação entre os neurônios se dá, prioritariamente, através das sinapses químicas, cuja representação pode ser observada na Figura 2. Quando o PA é propagado ao longo do axônio do neurônio pré-sináptico induz no botão terminal a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Estes neurotransmissores podem apresentar ação excitatória estimulando um novo PA no neurônio pós-sináptico (KANDEL *et al.*, 2014; LENT, 2004).

O cérebro é composto por milhões de neurônios, a soma da atividade unitária de cada neurônio pode ser observada sobre o couro cabeludo, na ordem de microvolts, sendo a pós-sináptica a que mais contribui para o sinal. Além disso, cada neurônio possui vários botões sinápticos, permitindo que o PA em um neurônio pré-sináptico seja capaz de estimular o PA em vários neurônios pós-sinápticos de forma síncrona, por isso, o potencial pós-sináptico é o que mais contribui para o sinal elétrico cerebral (HERCULANO-HOUZEL, 2009; HALL, 2021).

Fonte: Visão geral da estrutura do neurônio e a sua função (artigo) | Khan Academy



**Figura 2** - Desenho esquemático representando a comunicação entre neurônios através da sinapse química, na qual é possibilitada a propagação do impulso nervoso de um neurônio para outro.

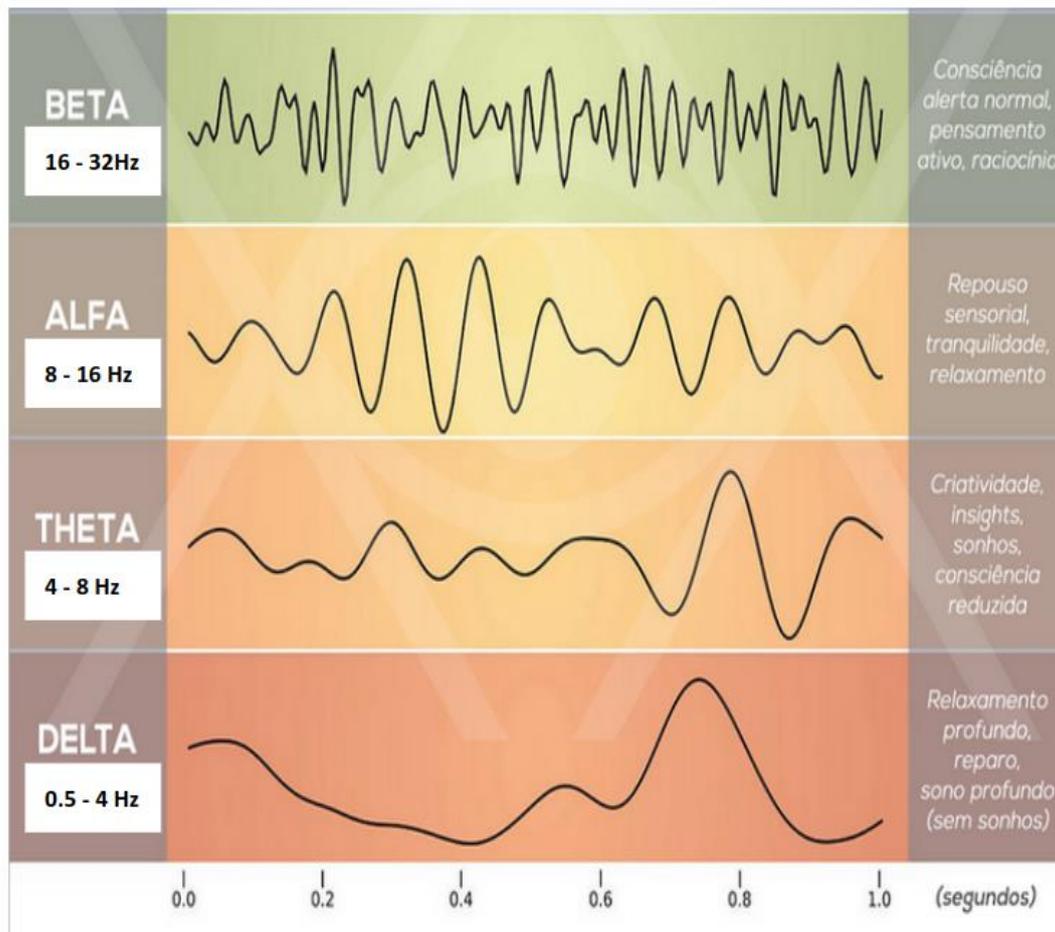
Quando essa atividade ocorre de forma síncrona entre populações de neurônios acopladas são chamadas de oscilações (LAKATOS *et al.*, 2009). E, por meio de técnicas específicas é possível registrar tais oscilações ao longo de todo o cérebro.

### 2.1.1 Ondas Cerebrais

As oscilações descritas na seção anterior podem ser chamadas de ritmos ou ainda ondas cerebrais. Em geral, as ondas cerebrais estão relacionadas com o estado no qual o indivíduo se encontra, tais como vigília, meditação e sono

profundo. Via de regra, quanto maior a frequência da onda, maior o estado de alerta, processo cognitivo e/ou atividade do indivíduo (Figura 3).

Fonte: Modificado de <https://onexus.com.br/blog/batidas-binaurais/>



**Figura 3** - Representação das principais ondas cerebrais e suas respectivas frequências e amplitudes isoladas no sinal, bem como a suas relações com o estado cognitivo do indivíduo.

A primeira pessoa a observar uma oscilação no córtex cerebral e relacionar esta oscilação com um comportamento foi Hans Berger (1929). Este pesquisador ao posicionar dois eletrodos sobre o couro cabeludo de um indivíduo observou uma forte oscilação rítmica de aproximadamente 10 Hz, quando solicitado que o indivíduo fechasse os olhos. Essa oscilação é chamada de oscilação alfa, que é fruto de vários neurônios que estão disparando em conjunto e produzem uma atividade que é capaz de ser registrada no couro cabeludo. Desde a descoberta de

Berger vários grupos de pesquisa identificaram outros tipos de oscilações altamente correlacionadas com diversas funções cognitivas (CONSTANT, 2012; TUDOR *et al.*, 2005).

A oscilação alfa foi a primeira a ser observada (Berger, 1929). Ela corresponde ao intervalo de frequência entre 8 e 12 Hz. Esse ritmo é observado facilmente ao posicionar eletrodos na região occipital em pessoas que não estão realizando nenhuma atividade e com os olhos fechados (DOMINO *et al.*, 2009). Também é possível observar ondas alfas durante o sono REM (do inglês, *rapid eye movement*). No sono REM a sua atividade é localizada na parte frontal do cérebro e sua ocorrência ainda não está totalmente elucidada (JENSEN; KAISER; LACHAUX, 2007).

O ritmo teta (4-8 Hz) corresponde a um intervalo bastante baixo e são fortemente observadas no hipocampo, região primordial no processo de aprendizagem e memória (BUZSAKI, 2002; BUZSAKI, 2019; BUZSAKI & DRAGUHN, 2004). Já o ritmo beta (15-30 Hz) tem sido associado ao córtex motor primário e conseqüentemente as ações motoras (HERRMANN *et al.*, 2016).

Apesar das ferramentas espectrais serem usadas com sucesso para quantificar estados fisiológicos, uma nova forma de análise para sinais cerebrais tem ganhado destaque na literatura. As oscilações não são as únicas conseqüências da atividade cerebral, na verdade essa atividade é fruto de um sistema dinâmico rico de padrões espaço-temporais (ABÁSULO *et al.*, 2015).

Assim, as medidas de atividade cerebral só são significativas quando especificadas ao longo de períodos de tempo (FRISTON, 2001). As análises de séries temporais biológicas representam a dinâmica destes sistemas tipicamente complexos. Vários recursos têm sido propostos para detectar propriedades dinâmicas dos fenômenos fisiológicos, principalmente utilizando ferramentas no EEG (BREAKSPEAR, 2017).

## 2.2 Eletroencefalograma (EEG) e Eletrocorticograma (ECoG)

O EEG registra os potenciais de membrana, resultantes das sinapses, em especial o potencial pós-sináptico. Desta forma, o EEG é o resultado do somatório espacial e temporal da atividade de milhares ou milhões de neurônios disparando sincronicamente, capturado em uma determinada região próxima ao eletrodo. Através do EEG pode-se avaliar se a atividade elétrica cerebral se encontra dentro do padrão de normalidade, ou detectar disfunções geradas por tumores ou focos epiléticos, localizando-os com precisão (SILVA & COSTA, 1998).

O EEG é realizado através de um aparelho apropriado, o eletroencefalógrafo, que registra a atividade elétrica cerebral. Eletrodos são dispostos no escalpo do paciente e conectados a um amplificador de corrente elétrica que aumenta a amplitude do sinal elétrico do cérebro milhares de vezes. O amplificador é ligado a um computador, no qual as oscilações da corrente elétrica são digitalizadas, podendo ser analisadas pelo médico ou pesquisador (SANTOS, 2007).

A técnica para obtenção do EEG consiste no posicionamento de eletrodos no couro cabeludo, e o aparelho registra a atividade elétrica (Figura 4), sendo esta técnica bastante simples, não invasiva e de baixo custo, tornando-se muito eficiente para diagnóstico de doenças, como exemplo, a epilepsia (ACHARYA *et al.*, 2019).

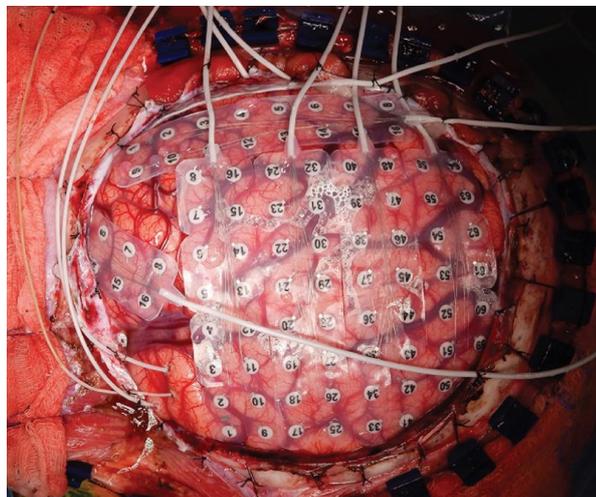
**Fonte:** exame eletroencefalograma? José Aldair Morsch



**Figura 4** - Procedimento para a aquisição do EEG.

O ECoG resulta no mesmo registro, contudo a aquisição do sinal elétrico é realizada com os eletrodos dispostos diretamente no córtex cerebral de forma invasiva (Figura 5). O ECoG é utilizado quando se deseja analisar a atividade elétrica com o mínimo de ruído e em raros casos, dado o nível de complexidade e risco ao paciente, ou ainda, durante procedimentos cirúrgicos (PESSOA *et al.*, 2017).

**Fonte:** Modificado de Nagahama e colaboradores (2018).



**Figura 5** - Eletrodos dispostos no córtex cerebral.

Tanto o registro obtido a partir do EEG quanto através do ECoG, corresponde a um conjunto de oscilações de voltagem ao longo do tempo, podendo ser considerado uma série temporal. (SANTOS, 2007). Essas séries temporais podem ser melhor estudadas através da aplicação de análises matemático-computacionais, utilizadas para revelar alterações a partir dos sinais de EEG e ECoG em indivíduos normais ou em situação patológica (PESSOA e al., 2017).

Muitos estudos são reportados na literatura, mostrando que técnicas de dinâmica não linear foram aplicados a diferentes tipos de estudos em EEG e ECoG, inclusive em humanos tais como: registro da atividade de voluntários saudáveis (STAM, 2005), durante o sono (ABDULLA *et al.*, 2019), em animais anestesiados (AGUIAR; PESSOA; NOGUEIRA, 2014), ou a partir de pacientes com doenças como o mal de Alzheimer (AZAMI, 2017), depressão (HOSSEINIFARD; MORADI; ROSTAMI, 2013), esquizofrenia (CHEN *et al.*, 2013), e em especial, a epilepsia, doença altamente relacionada com a atividade elétrica cerebral.

### **2.3 Epilepsia**

A epilepsia é definida como um distúrbio elétrico cerebral crônico, decorrente de descargas neuronais excessivas e sincrônicas no cérebro (WANG *et al.*, 2010). Pode ser hereditária ou adquirida por algum fator que possa causar instabilidade nos neurônios como exemplo, a meningite, hipoglicemia e traumatismos cranianos, caracterizando-se por uma predisposição persistente a gerar crises epiléticas espontâneas e recorrentes (ILAE, 2015). Para determinar se um indivíduo tem epilepsia, é necessário pelo menos uma manifestação convulsiva, indicando a predisposição cerebral permanente para gerar crises epiléticas (BELGO *et al.*, 2021).

Os indivíduos com epilepsia apresentam inúmeros prejuízos neurobiológicos, tais como morte neuronal, alterações comportamentais, prejuízos na memória e aprendizado. Além disso, a importância médica das crises de epilepsia se relaciona principalmente às consequências psicopatológicas e sociais, devido ao preconceito,

a discriminação e as limitações quanto à independência, autonomia, liberdade, autoimagem e autoconfiança (LÖSCHER *et al.*, 2013; FISHER, 2015).

Suas manifestações clínicas (crises epilépticas) são decorrentes da hiperexcitabilidade neuronal, que está relacionada com a localização anatômica do foco epileptogênico e do tipo de crise (FISHER *et al.*, 2017). As crises são classificadas de acordo com a manifestação clínica inicial, podendo ser focal ou generalizada, ocorrendo na ausência de condição tóxico-metabólica ou febril, e ainda podem ser classificadas segundo o estado de consciência durante a crise, que podem ser simples, sem perda da consciência, ou complexas, com alteração da consciência (REDDY; KURUBA, 2013).

O mecanismo neuronal envolvido na epilepsia ainda não está totalmente elucidado, porém, estudos têm mostrado que as crises epilépticas ocorrem devido a um desequilíbrio entre os principais sistemas de neurotransmissão excitatório (glutamatérgico) e inibitório (gabaérgico), causando descargas elétricas anormais que podem ter origem em várias regiões do cérebro, causando alterações no comportamento, consciência e sensações (EYO; MURUGAN; WU, 2017; BELGO, 2021).

As crises focais são aquelas em que a despolarização ocorre localmente em um dos hemisférios, levando a manifestações devido à disfunção da área acometida, podem propagar-se levando ao acometimento de outras áreas do córtex cerebral. Essa propagação pode levar ao acometimento de grande parte ou da totalidade do córtex (crise secundariamente generalizada). Essas descargas neuronais excessivas e sincrônicas são provocadas por estímulo excitatório, mediados principalmente pelo glutamato, que é o principal neurotransmissor excitatório, ou pela falta da inibição mediada pelo Ácido Gama Aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; CASTRO & PINTO, 2008).

As crises generalizadas caracterizam-se por alterações eletroencefálicas que podem acometer os dois hemisférios cerebrais, produzindo lesões em ambos os

hemisférios e uma das características seria a perda de consciência imediata, que envolvem circuitos talâmicos na geração de descargas difusas, bilaterais e sincrônicas. A lesão celular e as consequências deletérias das crises generalizadas decorrem do influxo de íons cálcio durante a fase de despolarização e ativação dos receptores de aminoácidos excitatórios, promovendo necrose celular aguda e morte celular apoptótica a longo prazo, confirmando o dano celular excitotóxico (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; CASTRO; PINTO, 2008).

#### **2.4. Análises matemáticas e computacionais aplicadas ao EEG e a Epilepsia**

Atualmente existem inúmeros avanços nos estudos que visam prever e diagnosticar precocemente as crises características da epilepsia, a partir de métodos matemáticos e computacionais em apoio aos métodos convencionais, que dependem em grande parte da acurácia de quem analisa visualmente o EEG (HAMAVAR & ASL, 2021).

Em pesquisa recente, Hamavar e Asl (2021) utilizaram um algoritmo baseado na teoria evolutiva dos jogos e aplicado para análise das densidades espectrais das principais ondas cerebrais, obtidas a partir do método Welch. Como resultado deste estudo foi possível identificar precocemente uma crise epiléptica.

Procurando observar a epilepsia em registros interictais (intervalo entre crises), bem como perceber distúrbios convulsionantes não epiléticos, Cao e colaboradores (2021) implementaram um conjunto de métodos lineares e não lineares para análise das diferentes ondas com eletrodos em locais variados, obtendo uma relação significativa entre determinadas ondas e os diferentes grupos estudados. Foi apresentada uma eficácia de 97% de precisão na diferenciação entre o grupo epilético e grupo saudável através de diminuição da onda beta no primeiro grupo.

Além da aplicação de diferentes formas de análise do EEG destes pacientes, a fim de compreender a dinâmica das crises epiléticas, outro aspecto de grande relevância a ser compreendido é a ação medicamentosa e como cada medicamento

influencia na dinâmica do EEG. Reconhecendo esta problemática, Ricci e colaboradores (2021) analisaram quantitativamente o EEG de pacientes recém diagnosticados com epilepsia antes e após três meses de administração da medicação Levetiracetam, uma das medicações mais usadas atualmente para o controle da epilepsia.

A análise quantitativa do EEG, utilizando como parâmetro a densidade espectral das ondas cerebrais delta, teta, alfa, beta 1, beta 2 e gama, oriundas da transformada de Fourier (TF) através do método de Welch, sugeriu que a medicação levetiracetam proporcionou a normalização do espectro de potência aumentando a onda alfa e reduzindo a teta para os indivíduos após três meses de tratamento com a droga e que se encontravam livre de crises (RICCI *et al.*, 2021).

Em outro estudo, sobre o risco de epilepsia em crianças que tiveram malária cerebral, a partir da análise espectral do EEG foram observadas alterações significativas nas potências das frequências delta e gama entre o grupo que desenvolveu epilepsia e não desenvolveu epilepsia após a doença, revelando um aumento relativo da onda gama e redução relativa da onda delta, ou seja, houve um aumento na relação entre as ondas gama e delta nos pacientes que desenvolveram a epilepsia (PATEL *et al.*, 2020).

Um percentual significativo de pessoas acometidas por epilepsia generalizada idiopática não responde ao tratamento com as drogas antiepilépticas, conseqüentemente apresentam crises. Nestes pacientes foi identificada uma redução do pico da potência alfa, sugerindo que futuramente este tipo de análise deve colaborar para uma maior precisão e menor tempo para o diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos (PEGG; TAYLOR; MOHANRAJ, 2020).

A maior parte dos estudos descritos nesta seção tratam da análise da atividade elétrica a partir da densidade espectral, portanto, a seguir detalha-se uma das formas comumente utilizadas para obtenção da densidade espectral, a Transformada de Fourier (TF). E, em acréscimo, descreve-se uma metodologia para

analisar a autossimilaridade e existência de correlação em uma série temporal, a Análise de Flutuação destendenciada, do inglês *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA).

#### **2.4.1 Espectro de Potência (EP) a partir da Transformada de Fourier (TF) e Análise de Flutuação destendenciada (DFA)**

No EP, um complexo sinal que oscila no tempo pode ser decomposto em vários sinais senoidais de diferentes frequências através da Transformada de Fourier. A Transformada de Fourier é uma análise da série temporal que permite converter a informação no domínio do tempo para o domínio da frequência. Assim, o ECoG poderá ser decomposto em vários ritmos que são representados no domínio da frequência. A função  $F(f)$  é a Transformada de Fourier da função  $f(t)$ , no qual representa as amplitudes das diferentes frequências das ondas que constituem o sinal  $f(t)$ , conforme a equação 1 (Welch, 1967; Weisstein, 2004):

$$F(f) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i2\pi ft} dt \quad (1)$$

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, representados por suas frequências, no sinal do ECoG. Formalmente, o espectro de potência para um sinal eletrofisiológico específico pode ser calculado como segue na equação 2 [Pessoa et al., 2016]:

$$\bar{E}_\omega = \frac{\int_{f_s}^{f_e} |F(f)|^2 df}{\int_{f_s}^{f_e} df} \quad (2)$$

Onde  $F(f)$  é transformada de Fourier do sinal  $f(t)$ , sendo o ECoG representado por  $f(t)$ ,  $E_\omega$  médio é a energia do espectro de potência normalizado por um determinado intervalo de frequência aqui representado pelos diferentes ritmos.

O DFA é um método proposto inicialmente por Peng et al. (1994), através dele é possível quantificar correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias. Essa metodologia possui uma vantagem em detrimento de outros métodos porque evita a detecção de falsas correlações quando tais correlações são artefatos de não estacionariedade.

A existência de tendência pode não ser uma característica intrínseca dos dados, em vez disso, uma consequência de eventos externos. A processamento dos dados sem que sejam levadas em consideração essas falsas tendências pode levar à identificação de falsas correlações (Kantelhardt et al. 2001). O procedimento de remoção da tendência é fundamental, pois evita que qualquer ruído externo interfira no comportamento do sistema. Segundo Hu e colaboradores (2001), a presença de tendências é comum em séries temporais geradas por sistemas biológicos ou físicos.

O método DFA tem sido utilizado na análise de diversos fenômenos, tais como cinética de canais iônicos, respiração humana, dados do mercado financeiro, resposta das células a diferentes toxinas, eletrocardiograma e eletrocorticograma (Nascimento et al. 2010; Peng et al. 2012; Castro et al. 2014;

Aguiar et al. 2015; Busha e Banis 2017; Arias-Calluari et al. 2019; Djawad et al. 2019; Kim et al. 2019).

Ao ser utilizado o método de DFA, a análise das séries temporais é realizada após a remoção da tendência e então, se busca a existência ou não de autossimilaridade dentro da série temporal (Stanley et al. 1999; Hu et al. 2001). De acordo com Peng e colaboradores (1994,1995), as etapas ocorrem da seguinte forma:

(a) Obtenção de uma série integrada,  $y(k)$ , a partir da série temporal original de acordo com a equação abaixo:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [y(i) - \underline{y}], \quad (3)$$

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

(b) Em seguida, divide-se a série temporal integrada de comprimento N em N/n janelas não sobrepostas.

(c) Obtém-se a tendência local,  $y_n(k)$ , para cada caixa através de um ajuste linear através do método dos mínimos quadrados.

(d) A tendência presente em cada janela é retirada dos dados calculando-se a diferença entre a série integrada,  $y(k)$ , e a tendência local,  $y_n(k)$ . Por fim, calcula-se  $F(n)$ , a raiz quadrada média da flutuação, como segue:

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

(e) Os procedimentos acima são repetidos para diferentes escalas de tempo, diferentes valores de  $n$ , para fornecer uma relação entre  $F(n)$  e os diferentes tamanhos de janela ( $n$ ).

(f) Finalmente, traça-se um gráfico duplo-log de  $F(n)$  versus  $n$ . O coeficiente de regressão linear do gráfico da função  $F(n) \sim n^\alpha$  é o parâmetro DFA,  $\alpha$ , que indica a presença ou ausência de correlação de longo alcance (memória) na série original.

Se  $\alpha = 0,5$  indica um comportamento aleatório da série. Valores entre 0 e 0,5 indicam a presença de memória antipersistente, na qual os valores baixos são mais propensos a serem seguidos por valores altos e vice-versa. Valores de  $\alpha$  entre 0,5 e 1,0 indicam a presença de memória persistente, na qual valores baixos da série possuem a tendência de serem seguidos por valores baixos e valores altos tendem a ser seguidos de valores altos (Peng et al. 1994).

## **2.5. Exposição Cerebral ao Campo Magnético**

Em muitos estudos descritos anteriormente foram observados variados tipos de alterações na atividade elétrica cerebral de animais e pessoas com epilepsia. Este grupo pode ser mais sensível a estímulos externos tais como a exposição a CMs e CEMs de baixa frequência. Um campo magnético (CM) é criado sempre que uma corrente elétrica contínua passa em um fio condutor, enquanto o campo eletromagnético é gerado por uma corrente alternada (HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2012). A ampla e crescente expansão tecnológica tem causado um aumento substancial no consumo de energia elétrica, cuja geração e distribuição geram CEM de baixa frequência entre 50 a 60Hz, ao qual, a população se encontra inevitavelmente exposta.

O aumento do número de aparelhos elétricos e eletrônicos nos mais variados locais (residências, hospitais, escolas, empresas, laboratórios) faz com que as pessoas convivam com a poluição eletromagnética de variáveis níveis de potência e frequência. Essa exposição da sociedade aos CEMs e CMs vem estimulando o interesse dos pesquisadores quanto aos seus possíveis efeitos à saúde humana

(BIRKS, *et al.*, 2021; LEE & YANG, 2014; OHAYON *et al.*, 2019; PACCHIEROTTI *et al.*, 2021; KUMAR, *et al.*, 2021).

Sendo o cérebro um órgão responsável pelo recebimento, processamento e resposta aos estímulos do próprio organismo ou do meio ambiente de maneira complexa viabilizando a manutenção da homeostase em respostas a determinados estímulos (HALL & HALL, 2021), é evidente que existem muitos estudos sobre as alterações decorrentes da exposição aos diferentes CEMs e CMs, tanto para o tecido cerebral quanto para a atividade elétrica cerebral, bem como o neuro comportamento dos indivíduos.

Estudo recente sobre distúrbios do sono, sugere que a exposição noturna a CEM de alta frequência, em especial aquelas geradas através de ligações telefônicas, pode estar associada a um ambiente menos favorável ao sono de pré-adolescentes (CABRÉ-RIERA *et al.*, 2021a). Em outra pesquisa, Cabré-Riera e colaboradores (2021b) utilizando a mesma metodologia observaram que a dose global estimada de CEM do cérebro inteiro e a dose específica de chamadas telefônicas foram relacionadas à menor inteligência não verbal nos pré-adolescentes.

Usman e colaboradores (2020) pesquisaram a ação do CEM de telefones celulares após 6 semanas de exposição diária por 12 horas, a partir de chamadas em modo vibração ou com som, por exemplo. E, concluíram que a depender do método, houve a redução nos níveis de algumas enzimas antioxidantes no cérebro causando danos oxidativos ao sistema biológico.

Keles e colaboradores (2018) utilizaram a exposição de CEM de 900 MHz durante uma hora por 25 dias em ratos saudáveis de 21 dias, e como resultado histopatológico, foram observados comprometimentos das estruturas de células piramidais e granulares, apesar de não terem sido observadas alterações quanto a aprendizagem, a memória ou o comportamento locomotor.

Em estudo semelhante ao mencionado no parágrafo anterior, foram analisados os efeitos ao tecido cerebral de camundongos expostos ao CEM emitido a partir de um telefone celular de 2.400 MHz durante dois meses com dois protocolos de exposição de 40 e 60 minutos diários. Então, foi observada a redução na quantidade de neurônios piramidais das regiões CA1, CA2 e CA3, bem como o aumento na degeneração neuronal, células com forma e tamanho irregulares e ainda, células com núcleos escuros mais picnose, e, grande quantidade de célula granular escura no giro denteado para o grupo exposto por 40 minutos diários (HASAN *et al.*, 2021).

Além disso, de acordo com Hasan e colaboradores (2021), o grupo exposto por 60 minutos diário apresentou resultado similar, porém com o acréscimo de severidade quanto às lesões e alterações celulares de tal forma, que em algumas análises este grupo não apenas se diferenciou não só do grupo controle como do grupo exposto por menos tempo.

Em outra pesquisa, Luo e colaboradores (2021), verificaram que o CEM pulsado propicia distúrbios cognitivos e neurocomportamentais semelhantes à depressão e à ansiedade em camundongos machos que foram expostos por quatro horas diárias durante cinco semanas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Estudo das possíveis alterações provocadas pelo CM de baixa frequência (60 Hz) na atividade elétrica cerebral de ratos antes e após 24 horas da indução ao *status epilepticus*, usando-se métodos matemáticos na análise dos padrões eletrocorticográficos.

## 3.2 Específicos

3.2.1. Produzir um artigo de revisão contemplando os principais métodos matemáticos e computacionais aplicados ao EEG em relação à epilepsia.

3.2.2 Analisar através do Espectro de Potência (Densidade Espectral) a energia das principais ondas cerebrais (delta, teta, alfa e beta) nos sinais do ECoG dos ratos submetidos apenas ao *status epilepticus* e ao *status epilepticus* mais exposição ao CM.

3.2.3. Analisar o ECoG através do método do DFA, visando identificar as possíveis alterações na atividade elétrica cortical cerebral de ratos submetidos somente ao *status epilepticus* e, ao *status epilepticus* com adicional exposição ao CM.

3.3.4 Analisar as ondas delta, teta, alfa e beta do ECoG através do método do DFA, visando identificar as possíveis alterações na atividade elétrica cortical cerebral de ratos submetidos somente ao *status epilepticus* e, ao *status epilepticus* com adicional exposição ao CM.

## 4. REFERÊNCIAS

ABÁSULO, D.; SIMONS, S.; SILVA, R.M.; TONONI, G.; VYAZOVSKIY, V.V. Lempel-Ziv complexity of cortical activity during sleep and waking in rats. **Journal of neurophysiology**. v. 113, n. 7, p. 2742-2752, 2015.

ABDULLA, S.; DIYKH, M.; LAFT, R.L.; SALEH, K.; DEO, R.C. Sleep EEG signal analysis based on correlation graph similarity coupled with an ensemble extreme machine learning algorithm. **Expert Systems with Applications**, v. 138, p. 112790, 2019.

ACHARYA, U.R.; HAGIWARA, Y.; DESHPANDE, S.N.; SUREN, S.; KOH, J.E.W.; OH, S.L.; ARUNKUMAR, N.; CIACCIO, E.J.; LIM, C.M. Characterization of focal EEG signals: a review. **Future Generation Computer Systems**, v. 91, p. 290-299, 2019.

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, set. 2014.

AGUIAR, L.A.A. et al. Long-term correlation of the electrocorticogram as a bioindicator of brain exposure to ionizing radiation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, p. 915-922, 2015.

ARIAS-CALLUARI, K. et al. Stationarity of the detrended time series of S&P500. **arXiv preprint arXiv:1910.01034**, 2019.

AZAMI, H.; ABÁSULO, D.; SIMONS, S.; ESCUDERO, J. Univariate and multivariate generalized multiscale entropy to characterise EEG signals in Alzheimer's disease. **Entropy**, v. 19, n. 1, p. 31, 2017.

AZMY, R.; SHAMLOUL, R.; ELSAWY, N.A.F.; ELKHOLY, S.; MAHER, E. Effects of mobile phones electromagnetic radiation on patients with epilepsy: an EEG study. **The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 56, n. 1, p. 1-9, 2020.

BELGO, B.L.S.; SOUSA, P.T.L.; SILVA, G.A.S.B.; GUIMARÃES, V.L.; MILANI, D.R.C. Canabidiol e epilepsia-o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32667-32683, 2021.

BERGER, H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. **Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten**, v. 87, n. 1, p. 527-570, 1929.

BIRKS, L.E., VAN WEL, L.; LIORNI, I.; PIEROTTI, L.; GUXENS, M.; HUSS, A.; ... VRIJHEID, M. Radiofrequency electromagnetic fields from mobile communication: Description of modeled dose in brain regions and the body in European children and adolescents. **Environmental Research**, v. 193, p. 110505, 2021.

BUSHA, B.F.; BANIS, G. A stochastic and integrative model of breathing. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 237, p. 51-56, 2017.

BUZSÁKI, G. Theta oscillations in the hippocampus. **Neuron**. v. 33, n. 3, p. 325-340, 2002.

BUZSAKI, G.; DRAGUHN, A. Neuronal oscillations in cortical networks. **Science**. v. 304, n. 5679, p. 1926–1929, 2004.

BUZSÁKI, G. **The brain from inside out**. Oxford University Press, 2019.

CABRÉ-RIERA, A.; VAN WEL, L.; LIORNI, I.; KOOPMAN-VERHOEFF, M.E.; IMAZ, L.; IBARLUZEA, J.; ... GUXENS, M. Estimated all-day and evening whole-brain radiofrequency electromagnetic fields doses, and sleep in preadolescents. **Environmental Research**, p. 112291, 2021a.

CABRÉ-RIERA, A.; VAN WEL, L.; LIORNI, I.; THIELENS, A.; BIRKS, L.E.; PIEROTTI, L.; ... GUXENS, M. Association between estimated whole-brain radiofrequency electromagnetic fields dose and cognitive function in preadolescents and adolescents. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 231, p. 113659, 2021b.

CAO, J.; GRAJCAR, K.; SHAN, X.; ZHAO, Y.; ZOU, J.; CHEN, L.; ... SARRIGIANNIS, P.G. Using interictal seizure-free EEG data to recognise patients with epilepsy based on machine learning of brain functional connectivity. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 67, p. 102554, 2021.

CARPENTER, D.O. Extremely low frequency electromagnetic fields and cancer: How source of funding affects results. **Environmental research**, v. 178, p. 108688, 2019.

CASTRO, C.R.O.B. et al. Detrended fluctuation analysis applied to ECG in dogs subjected to physical effort. **Exp Clin Cardiol**, v. 20, n. 9, p. 5068-5073, 2014.

CASTRO, L.H.M; PINTO, L.F. Crise epiléptica. **Pronto-Socorro: Diagnóstico e Tratamento em Emergências. 2ª ed. Barueri: Manole**, 2008.

CHEN, X.; XU, Y.F.; TANG, Y.X.; FANG, Y.R.; ZHANG, C.; ZHANG, M.D.; LOU, F.Y. Nonlinear dynamics of electroencephalography study in schizophrenic patients. **Chinese medical journal**, v. 126, n. 15, p. 2886–9, jan. 2013.

CONSTANT, I; SABOURDIN, N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. **Pediatric Anesthesia**, v. 22, n. 6, p. 539-552, 2012.

DA SILVA SANTOS, J.; SOUZA, L.C.; SALES, F.H.S. Medidas de radiação eletromagnética não ionizante em biblioteca escolar. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 48111-48123, 2021.

DÍAZ, D.; CÓRDOVA, F. Visualization of EEG brain entropy dynamic maps in basal resting state conditions. **Procedia Computer Science**, v. 199, p. 1393-1400, 2022.

DJAWAD, Y. et al. The application of detrended fluctuation analysis to assess physical characteristics of the human cell line ECV304 following toxic challenges. **Sensing and Bio-Sensing Research**, v. 23, p. 100269, 2019.

DUARTE, R.M. **DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA**. 2015. Tese de Doutorado. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA.

DOMINO, E. F.; NI, L.; THOMPSON, M.; ZHANG, H.; SHIKATA, H.; FUKAI, H.; SAKAKI, T.; OHYA, I. Tobacco smoking produces widespread dominant brain wave alpha frequency increases. **International Journal of Psychophysiology**. v. 74, n. 3, p. 192-198, 2009.

ELSAWY, N.; ELKHOLY, S.; AZMY, R.; MAHER, E.A.; Shamloul, R. Electrophysiological assessment of the impact of mobile phone radiation on cognition in persons with epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 36, n. 2, p. 112-118, 2019.

EYO, U.B.; MURUGAN, M.; WU, L.J. Microglia–neuron communication in epilepsy. **Glia**, v. 65, n. 1, p. 5-18, 2017.

FISHER, R.S. Redefining epilepsy. **Current opinion in neurology**, v. 28, n. 2, p. 130-135, 2015.

FISHER, R.S.; CROSS, J.H.; FRENCH, J.A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F.E.; ... ZUBERI, S.M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v.58, n.4, p.522-530, 2017.

FRISTON, K.J. Book review: brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. **The Neuroscientist**. v. 7, n. 5, p. 406-418, 2001.

GÁRATE, E.; MAUREIRA, F.; FLORES, E. Hurst entropy profiles for Beta Low and Beta High EEG sub-bands Part I: Intragroup comparison. **Procedia Computer Science**, v. 199, p. 1416-1423, 2022a.

GÁRATE, E.; MAUREIRA, F.; FLORES, E. Hurst entropy profiles for Beta Low and Beta High EEG sub-bands II: Intergroup comparison. **Procedia Computer Science**, v. 199, p. 1424-1431, 2022b.

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

HALL, J.E. ; HALL, M.E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 14ª edição. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2021.

HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J. **Fundamentos de Física: Eletromagnetismo. Vol. 3**. Grupo Gen-LTC, 2012).

HAMAVAR, R.; ASL, B.M. Seizure onset detection based on detection of changes in brain activity quantified by evolutionary game theory model. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 199, p. 105899, 2021.

HASAN, I.; JAHAN, M.R.; ISLAM, M.N.; Islam, M.R. Effect of 2400 MHz mobile phone radiation exposure on the behavior and hippocampus morphology in Swiss mouse model. **Saudi Journal of Biological Sciences**, 2021.

HERRMANN, C.S., STRÜBER, D., HELFRICH, R.F.; ENGEL, A.K. EEG oscillations: from correlation to causality. **International Journal of Psychophysiology**, v. 103, p. 12-21, 2016.

HORE, Peter J. Upper bound on the biological effects of 50/60 Hz magnetic fields mediated by radical pairs. **Elife**, v. 8, p. e44179, 2019.

HOSSEINIFARD, B.; MORADI, M.H.; ROSTAMI, R. Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 109, n. 3, p. 339–45, mar. 2013.

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

JENSEN, O.; KAISER, J.; LACHAUX, J.P. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. **Trends in neurosciences**. v. 30, n. 7, p. 317–24, jul. 2007.

KANDEL, E.; SCHWARTZ, J.; JESSELL, T.; SIEGELBAUM, S.; HUDSPETH, A.J. *Princípios de Neurociências* - 5.ed. [S.l.]: AMGH Editora, 2014. 1531 p.

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.

KHAJEI, S.; MIRNAJAFI-ZADEH, J.; SHEIBANI, V.; AHMADI-ZEIDABADI, M.; MASOUMI-ARDAKANI, Y.; RAJIZADEH, M.A.; ESMAEILPOUR, K. Electromagnetic field protects against cognitive and synaptic plasticity impairment induced by electrical kindling in rats. **Brain Research Bulletin**, v. 171, p. 75-83, 2021.

KARIMUI, R.Y. A new approach to measure the fractal dimension of a trajectory in the high-dimensional phase space. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 151, p. 111239, 2021.

KELEŞ, A. İ.; YILDIRIM, M.; GEDIKLI, Ö.; ÇOLAKOĞLU, S.; KAYA, H.; BAŞ, O.; SÖNMEZ, O.F.; ODACI, E. The effects of a continuous 1-ha day 900-MHz electromagnetic field applied throughout early and mid-adolescence on hippocampus morphology and learning behavior in late adolescent male rats. **Journal of chemical neuroanatomy**, v. 94, p. 46-53, 2018.

KIM, J. et al. Scaling and correlation properties of RR and QT intervals at the cellular level. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

KUMAR, R.; DESHMUKH, P.S.; SHARMA, S.; BANERJEE, B. Effect of mobile phone signal radiation on epigenetic modulation in the hippocampus of Wistar rat. **Environmental Research**, v. 192, p. 110297, 2021.

LEE, W.; YANG, K.L. Using medaka embryos as a model system to study biological effects of the electromagnetic fields on development and behavior. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 108, p. 187-194, 2014.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2004.

LÖSCHER, W. et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. **Nature reviews drug discovery**, v. 12, n. 10, p. 757-776, 2013.

LU, X.; ZHANG, J.; HUANG, S.; LU, J.; YE, M.; WANG, M. Detection and classification of epileptic EEG signals by the methods of nonlinear dynamics. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 151, p. 111032, 2021.

LUO, X.; HUANG, X.; LUO, Z.; WANG, Z.; HE, G.; TAN, Y.; ... YANG, X. Electromagnetic field exposure-induced depression features could be alleviated by heat acclimation based on remodeling the gut microbiota. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 228, p. 112980, 2021.

MARANHÃO, M.V.M.; GOMES, E.A.; CARVALHO, P.E. Epilepsia e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 242-254, 2011.

MATOS, J.C.; SILVA, R.M.; CARVALHO JUNHOR, C.A.T.; MONTEIRO, C.J.E. DOSIMETRIA DE CAMPO MAGNÉTICO NA BIBLIOTECA CENTRAL DA FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA-UNIR. In: **Proceedings of Safety, Health and Environment World Congress**. 2014. p. 208-212.

NAGAHAMA, Y.; SCHMITT, A. J.; NAKAGAWA, D.; VESOLE, A.S.; KAMM, J.; KOVACH, C.K.; ... KAWASAKI, H. Intracranial EEG for seizure focus localization:

evolving techniques, outcomes, complications, and utility of combining surface and depth electrodes. **Journal of neurosurgery**, v. 130, n. 4, p. 1180-1192, 2018.

NASCIMENTO, R.S. et al. Analysis of signal fluctuations of Cortical Spreading Depression: Preliminary findings. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 389, n. 9, p. 1869-1873, 2010.

OHAYON, M.M.; STOLC, V.; FREUND, F.T.; MILESI, C.; SULLIVAN, S.S. The potential for impact of man-made super low and extremely low frequency electromagnetic fields on sleep. **Sleep medicine reviews**, v. 47, p. 28-38, 2019.

PACCHIEROTTI, F.; ARDOINO, L.; BENASSI, B.; CONSALES, C.; CORDELLI, E.; ELEUTERI, P.; ... VRIES, R.B. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field (RF-EMF) exposure on male fertility and pregnancy and birth outcomes: Protocols for a systematic review of experimental studies in non-human mammals and in human sperm exposed in vitro. **Environment international**, v. 157, p. 106806, 2021.

PATEL, A.A.; JANNATI, A.; DHAMNE, S.C.; SAPUWA, M.; KALANGA, E.; MAZUMDAR, M.; BIRBECK, G.L.; ROTENBERG, A. EEG markers predictive of epilepsy risk in pediatric cerebral malaria—A feasibility study. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107536, 2020.

PEGG, E.J.; TAYLOR, J.R.; MOHANRAJ, R. Spectral power of interictal EEG in the diagnosis and prognosis of idiopathic generalized epilepsies. **Epilepsy & Behavior**, v. 112, p. 107427, 2020.

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

PENG, C.- K. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. **Chaos: an interdisciplinary journal of nonlinear science**, v. 5, n. 1, p. 82-87, 1995.

PENG, Z- Y et al. Existence of memory in membrane channels: analysis of ion current through a voltage- dependent potassium single channel. **Cell Biology International**, v. 36, n. 11, p. 973-979, 2012.

PESSOA, D.T.; SILVA, E.L.A.; COSTA, E.V.L.; NOGUEIRA, R.A. 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.

REDDY, D.S.; KURUBA, R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 9, p. 18284-18318, 2013.

RICCI, L.; ASSENZA, G.; PULITANO, P.; SIMONELLI, V.; VOLLERO, L.; LANZONE, J.; MECARELLI, O.; DI LAZZARO, V.; TOMBINI, M. Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe epilepsy: predictive value of quantitative-EEG analysis. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 1, p. 25-35, 2021.

RUIZ-PADIAL, E.; IBÁÑEZ-MOLINA, A.J. Fractal dimension of EEG signals and heart dynamics in discrete emotional states. **Biological psychology**, v. 137, p. 42-48, 2018.

SANTOS, W. Análise estatística do eletrocorticograma durante o fenômeno da depressão alastrante em córtex cerebral de ratos nutridos e desnutridos. **Dissertação (Mestrado em Biometria e Estatística Aplicada) Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2007.**

SILVA, G.E.G.; COSTA, N. T. T. O EEG nas epilepsias. **Jornal da Liga Brasileira de Epilepsia**. v.1, n.3, p.6-9, 1998.

SONG, K.; IM, S.H.; YOON, Y.J.; KIM, H.M.; LEE, H.J.; PARK, G.S. A 60 Hz uniform electromagnetic field promotes human cell proliferation by decreasing intracellular reactive oxygen species levels. **PloS one**, v. 13, n. 7, p. e0199753, 2018.

SOUZA, D.A. ESTUDO DA EXPOSIÇÃO DA POPULAÇÃO OCUPACIONAL A CAMPOS ELETROMAGNÉTICOS UTILIZANDO O MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS. 2017.

STANFIELD, C.L. **Fisiologia Humana**. São Paulo: Person Education do Brasil, 2014.

TUDOR, M.; TUDOR, L.; TUDOR, K.I. Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography. **Acta medica Croatica: casopis Hravatske akademije medicinskih znanosti**. v. 59, n. 4, p. 307-313, 2005.

TUNCER, T.; DOGAN, S.; SUBASI, A. A new fractal pattern feature generation function based emotion recognition method using EEG. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 144, p. 110671, 2021.

USMAN, J.D.; ISYAKU, U.M.; MAGAJI, R.A.; FASANMADE, A.A. Assessment of electromagnetic fields, vibration and sound exposure effects from multiple transceiver mobile phones on oxidative stress levels in serum, brain and heart tissue. **Scientific African**, v. 7, p. e00271, 2020.

WANG, X.J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. **Physiological reviews**. v. 90, n. 3, p. 1195-1268, 2010.

## DECLARAÇÃO DE PUBLICAÇÃO

A Atena Editora, especializada na publicação de livros e coletâneas de artigos científicos em todas as áreas do conhecimento, com sede na cidade de Ponta Grossa-PR, declara que após avaliação cega pelos pares, membros do nosso Conselho Editorial, o artigo intitulado "EPILEPSIA E A ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL: NOVAS METODOLOGIAS DE ANÁLISE DO ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)" de autoria de "EVA LUANA ALMEIDA DA SILVA, HANNA GRACIE INEZ DE FREITAS LIMA, LEANDRO ÁLVARO DE ALCANTARA AGUIAR, ARDILLES JUAN CARLOS ALVES DOS SANTOS, ISMAELA MARIA FERREIRA DE MELO, ROMILDO DE ALBUQUERQUE NOGUEIRA", foi aprovado e publicado no livro eletrônico "Conceitos e metodologias de integração em ciências biológicas e da saúde", sob ISBN e DOI 10.22533/at.ed.6222220014.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pela publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

PONTA GROSSA, 09 de fevereiro de 2022.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira  
Editora Chefe  
ATENA EDITORA  
PREFIXO DOI 10.22533  
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243  
Certificado digitalmente por Atena Edição de Livros

Rua Jacob Nadal, 57, Jardim  
Carvalho  
PONTA GROSSA - PR - CEP:  
84016-220

(42) 3323-5493  
(42) 99955-2866  
www.atenaeditora.com.br

---

Atena  
Editora

## CAPÍTULO I

### **EPILEPSIA E A ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL: NOVAS METODOLOGIAS DE ANÁLISE DO ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)**

### **EPILEPSY AND BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY: NEW METHODOLOGIES OF ELECTROENCEPHALOGRAM ANALYSIS (EEG)**

#### **Primeiro Autor, Eva Luana Almeida da Silva**

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

Recife-PE

Link do lattes: <http://lattes.cnpq.br/6906960540199633>

#### **Segundo Autor, Hanna Gracie Inez de Freitas Lima**

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

Recife-PE

Link do lattes: <http://lattes.cnpq.br/7213855183731149>

#### **Terceiro Autor, Leandro Álvaro de Alcantara Aguiar**

Universidade Estadual do Maranhão, Centro de Estudos Superiores de Pinheiro- (CESPI)

Pinheiros-MA

Link do lattes: <http://lattes.cnpq.br/1665776371164839>

#### **Quarto Autor, Ardilles Juan Carlos Alves dos Santos**

Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros,

Coordenação de Bacharelado em Nutrição Picos-PI

Link do lattes: <http://lattes.cnpq.br/0446861657408858>

**Quinto Autor, Ismaela Maria Ferreira de Melo**

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

Recife-PE

Link do lattes: <http://lattes.cnpq.br/3537458174521270>

**Sexto Autor, Romildo de Albuquerque Nogueira**

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

Recife-PE

Link do lattes: <http://lattes.cnpq.br/1632012172045871>

**Data de submissão:** 08//10/2021

**RESUMO:** Epilepsia é uma doença crônica cerebral caracterizada por uma predisposição persistente para gerar convulsões duradouras, não ocasionadas por qualquer outra injúria imediata que possa acometer o sistema nervoso central, e sim, pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais da própria doença. Dada a importância à nível mundial dessa enfermidade, a necessidade de um diagnóstico prévio e preciso é necessário, assim, este trabalho teve por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a epilepsia e seus novos métodos de análise, para isso foram utilizados artigos de jornais e estudos acadêmicos referenciados através dos bancos de dados da Scielo, Pubmed, Google Acadêmico e Science Direct. A pesquisa bibliográfica permitiu concluir que os métodos matemáticos e computacionais permitem a observação de sutis alterações nas ondas cerebrais, sendo, portanto, uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial, para as crises convulsivas ou intervalos entre elas, inclusive perante a administração de determinadas drogas medicamentosas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Epilepsia; Eletroencefalograma; Doenças neurológicas; Métodos matemáticos.

**ABSTRACT:** Epilepsy is a chronic brain disease characterized by a persistent predisposition to generate lasting seizures, not caused by any other immediate injury that may affect the central nervous system, but by the neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of the disease itself. Given the importance of this disease worldwide, the need for a prior and accurate diagnosis is necessary, thus, this work aimed to review the literature on epilepsy and its new methods of analysis, for which we used journal articles and academic studies referenced through the databases of Scielo, Pubmed, Academic Google and Science Direct. The

bibliographical research allowed to conclude that the mathematical and computational methods allow the observation of subtle alterations in the brain waves, being, therefore, an important tool in the differential diagnosis, for the convulsive crises or intervals between them, including in the face of the administration of certain medication drugs.

**KEYWORDS:** Epilepsy; Electroencephalogram; Neurological diseases. Mathematical methods.

## 1. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo constitui-se de uma revisão de literatura realizada entre os meses de janeiro e setembro de 2021, para isso, foram utilizados dados a partir de estudos acadêmicos já existentes, e publicados em jornais científicos especializados. Os artigos foram selecionados através dos bancos de dados do Google acadêmico, Pubmed, Scielo e Science direct. Ademais, buscou-se como critério de seleção, os artigos que abordassem a atividade elétrica e os métodos matemáticos e computacionais para análise da epilepsia.

## 2. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia, por esse motivo é considerada a mais comum dentre as doenças neurológicas. No Brasil, em 2017, ela afetava cerca de 1,9 milhão de pessoas (OMS, 2019).

Estudos demonstraram que em média 75% destas pessoas vivem em países com poucos recursos, tendo maior prevalência nos países em desenvolvimento apresentando cerca de 1,5 a 2,0 % de casos a mais, quando comparado com os países desenvolvidos. Sua incidência varia em relação a idade, sexo, raça, tipo de síndrome epiléptica e condições socioeconômicas (COSTA; BRANDÃO; MARINHO SEGUNDO, 2020; OMS, 2019).

Dada à importância dessa doença no Brasil e no mundo grande são os investimentos em estudos para uma melhor compreensão de como essa enfermidade é capaz de se manifestar no indivíduo e como ela se caracteriza em

suas diferentes formas (LÖSCHER *et al.*, 2013; FISHER, 2015; FISHER *et al.*, 2017, BELGO, 2021).

Mediante a necessidade de um diagnóstico prévio e preciso, atualmente as pesquisas estão empenhadas em encontrar formas de utilizar as tecnologias refinadas juntamente com a matemática e adventos computacionais a fim de analisar a atividade elétrica cerebral através do eletroencefalograma (EEG) (RICCI *et al.*, 2021; HAMAVAR & ASL, 2021). Diante disso, esse trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os diferentes métodos utilizados para análise do EEG.

### **3. EPILEPSIA**

A epilepsia é definida como um distúrbio elétrico cerebral crônico, decorrente de descargas neuronais excessivas e sincrônicas no cérebro (WANG *et al.*, 2016). Pode ser hereditária ou adquirida por algum fator que possa causar instabilidade nos neurônios como exemplo, a meningite, hipoglicemia e traumatismos cranianos, caracterizando-se por uma predisposição persistente a gerar crises epiléticas espontâneas e recorrentes, mediante conceito da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) (2015). Para determinar se um indivíduo tem epilepsia, é necessário pelo menos uma manifestação convulsiva, indicando a predisposição cerebral permanente para gerar crises epiléticas (BELGO, 2021).

Os indivíduos com epilepsia apresentam inúmeros prejuízos neurobiológicos, tais como morte neuronal, alterações comportamentais, prejuízos na memória e aprendizado. Além disso, a importância médica das crises de epilepsia se relaciona principalmente às consequências psicopatológicas e sociais, devido ao preconceito, a discriminação e as limitações quanto à independência, autonomia, liberdade, autoimagem e autoconfiança (LÖSCHER *et al.*, 2013; FISHER, 2015).

Suas manifestações clínicas (crises epiléticas) são decorrentes da hiperexcitabilidade neuronal, que está relacionada com a localização anatômica do foco epileptogênico e do tipo de crise (FISHER *et al.*, 2017). As crises são

classificadas de acordo com a manifestação clínica inicial, podendo ser focal ou generalizada, ocorrendo na ausência de condição tóxico-metabólica ou febril, e ainda podem ser classificadas segundo o estado de consciência durante a crise, que podem ser simples, sem perda da consciência, ou complexas, com alteração da consciência (RODHES *et al*, 2005; REDDY; KURUBA, 2013).

O mecanismo neuronal envolvido na epilepsia ainda não está totalmente elucidado, porém, estudos têm mostrado que as crises epiléticas ocorrem devido há um desequilíbrio entre os principais sistemas de neurotransmissão excitatório (glutamatérgico) e inibitório (gabaérgico), causando descargas elétricas anormais que podem ter origem em várias regiões do cérebro, causando alterações no comportamento, consciência e sensações (EYO; MURUGAN; WU, 2017; BELGO, 2021).

As crises focais são aquelas em que a despolarização ocorre localmente em um dos hemisférios, levando a manifestações devido à disfunção da área acometida, podem propagar-se levando ao acometimento de outras áreas do córtex cerebral. Essa propagação pode levar ao acometimento de grande parte ou da totalidade do córtex (crise secundariamente generalizada), essas descargas neuronais excessivas e sincrônicas são provocadas por estímulo excitatório, mediados principalmente pelo glutamato, que é o principal neurotransmissor excitatório, ou pela falta da inibição mediada pelo Ácido Gama Aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; CASTRO; PINTO, 2008).

As crises generalizadas caracterizam-se por alterações eletroencefálicas que podem acometer os dois hemisférios cerebrais, produzindo lesões em ambos os hemisférios e uma das características seria a perda de consciência imediata, envolvem circuitos talâmicos na geração de descargas difusas, bilaterais e sincrônicas. A lesão celular e as consequências deletérias das crises generalizadas decorrem do influxo de íons cálcio durante a fase de despolarização e ativação dos receptores de aminoácidos excitatórios, promovendo necrose celular aguda e morte

celular apoptótica a longo prazo confirmando o dano celular excitotóxico (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; CASTRO & PINTO, 2008).

#### **4. ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL: IMPORTÂNCIA DOS PADRÕES DE NORMALIDADE**

Os neurônios fazem parte de uma classe de células que possuem membranas excitáveis, isso significa que são capazes de gerar e propagar uma atividade elétrica chamada de potencial de ação. É por meio do potencial de ação que o cérebro codifica e processa as informações sensoriais (KANDEL, 2014).

Cada potencial de ação gera uma rápida alteração do potencial de membrana no neurônio, algo em torno de poucos milivolts. Como o cérebro é composto por milhões de neurônios (Kandel, 2014) a soma da atividade unitária de cada neurônio pode ser observada sobre o couro cabeludo, na casa dos microvolts. Quando essa atividade ocorre de forma síncrona entre populações de neurônios acopladas são chamadas de oscilações (LAKATOS *et al.*, 2009).

Por meio de técnicas específicas é possível registrar essas oscilações ao longo de todo o cérebro. A primeira pessoa a observar uma oscilação no córtex cerebral e relacioná-la com um comportamento foi Hans Berger (1929). Este pesquisador ao posicionar dois eletrodos sobre o couro cabeludo de um indivíduo observou uma forte oscilação rítmica de aproximadamente 10 Hz, quando solicitado que o indivíduo fechasse os olhos. Essa oscilação foi chamada de oscilação alfa, que é fruto de vários neurônios que estão disparando em conjunto e produzem uma atividade que é capaz de ser registrada no couro cabeludo. Desde a descoberta de Berger vários grupos de pesquisa identificaram outros tipos de oscilações altamente correlacionadas com diversas funções cognitivas (CONSTANT, 2012; TUDOR *et al.*, 2005).

A técnica de obtenção do eletroencefalograma (EEG) na qual são posicionados eletrodos no couro cabeludo e o aparelho registra a atividade elétrica, é bastante simples, não invasiva e de baixo custo, tornando-se uma das preferidas

para diagnóstico de patologias, como exemplo, a epilepsia (ACHARYA *et al.*, 2019). O registro da atividade elétrica cortical corresponde a um conjunto de oscilações de voltagem ao longo do tempo, podendo ser considerada uma série temporal. Uma das formas mais tradicionais de análise dessas séries temporais é através da Transformada de Fourier (TF) (BUZSAKI, 2019).

O método da TF permite converter o sinal do domínio do tempo para uma representação no domínio da frequência. A TF decompõe a série temporal em vários outros sinais senoidais com diferentes frequências. A observação dos intervalos de frequências são bem específicos e chamados de ritmos ou oscilações. Estes ritmos têm sido importantes ferramentas para fornecer uma compreensão mais clara sobre toda a série (COOLEY; LEWIS; WELCH, 1967).

Há um grande interesse da comunidade científica em correlacionar as oscilações corticais com processos cognitivos e patológicos (WANG, 2010). Já foram identificadas correlações em processos sensoriais, atenção, memória, processamento motor, aprendizado com oscilações entre 0,5 à 500 Hz (BUZSAKI, 2019).

A oscilação alfa foi a primeira a ser observada (Berger, 1929). Ela corresponde ao intervalo de frequência entre 8 e 12 Hz. Esse ritmo é observado facilmente ao posicionar eletrodos na região occipital em pessoas que não estão realizando nenhuma atividade e com os olhos fechados (DOMINO *et al.*, 2009). Também é possível observar ondas altas durante o sono REM (do inglês, *rapid eye movement*). No sono REM a sua atividade é localizada na parte frontal do cérebro e sua ocorrência ainda não está totalmente elucidada não é bem compreendida (JENSEN; KAISER; LACHAUX, 2007).

O ritmo teta (4-8 Hz) corresponde a um intervalo bastante baixo e são fortemente observadas no hipocampo, região primordial no processo de aprendizagem e memória (BUZSAKI, 2019). Já o ritmo beta (15-30 Hz) tem sido associado ao córtex motor primário e conseqüentemente as ações motoras (HERRMANN *et al.*, 2016).

Apesar das ferramentas espectrais serem usadas com sucesso para quantificar estados fisiológicos, uma nova forma de análise para sinais cerebrais tem ganhado destaque na literatura. As oscilações não são as únicas consequências da atividade cerebral, na verdade essa atividade é fruto de um sistema dinâmico rico de padrões espaço-temporais (ABÁSULO, 2015). Assim, as medidas de atividade cerebral só são significativas quando especificadas ao longo de períodos de tempo (FRISTON, 2001). As análises de séries temporais biológicas representam a dinâmica destes sistemas tipicamente complexos. Vários recursos têm sido propostos para detectar propriedades dinâmicas dos fenômenos fisiológicos, principalmente utilizando ferramentas no EEG (BREAKSPEAR, 2017).

O EEG tem servido como método para avaliar as propriedades não lineares do cérebro. Muitos estudos são reportados na literatura, mostrando que técnicas de dinâmica não linear foram aplicados a diferentes tipos de estudos em EEG, inclusive em humanos tais como: registro da atividade de voluntários saudáveis (STAM, 2005), sono (ABDULLA *et al.*, 2020), anestésico (AGUIAR; PESSOA; NOGUEIRA, 2014; WIDMAN *et al.*, 2000), ou a partir de pacientes com doenças como o mal de Alzheimer (AZAMI, 2017), depressão (HOSSEINIFARD; MORADI; ROSTAMI, 2013; OLBRICH *et al.*, 2014), esquizofrenia (CHEN *et al.*, 2013), e em especial, a epilepsia, doença altamente relacionada com a atividade elétrica cerebral.

## **5. ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL NO QUADRO DE EPILEPSIA: NOVAS FORMAS DE ANÁLISE**

Atualmente existem inúmeros avanços nos estudos que visam prever e diagnosticar precocemente as crises características da epilepsia, a partir de métodos matemáticos e computacionais em apoio aos métodos convencionais, que dependem em grande parte da acurácia de quem analisa visualmente o EEG (HAMAVAR & ASL 2021).

Em pesquisa recente, Hamavar e Asl (2021) utilizaram um algoritmo baseado na teoria evolutiva dos jogos e aplicado para análise das densidades espectrais das

principais ondas cerebrais, obtidas a partir do método Welch. Como resultado deste estudo foi possível identificar precocemente uma crise epilética.

Procurando observar a epilepsia em registros interictais, intervalo entre crises, bem como perceber distúrbios convulsionantes não epiléticos, Cao e colaboradores (2021) implementaram um conjunto de métodos lineares e não lineares para análise das diferentes ondas com eletrodos em locais variados, obtendo uma relação significativa entre determinadas ondas e os diferentes grupos estudados. Foi apresentada uma eficácia de 97% de precisão na diferenciação entre o grupo epilético e grupo saudável através de diminuição da onda beta no primeiro grupo.

Além da aplicação de diferentes formas de análise do EEG destes pacientes, a fim de compreender a dinâmica das crises epiléticas, outro aspecto de grande relevância a ser compreendido é a ação medicamentosa e como cada medicamento influencia na dinâmica do EEG. Reconhecendo esta problemática, Ricci e colaboradores (2021) analisaram quantitativamente o EEG de pacientes recém diagnosticado com epilepsia antes e após três meses de administração da medicação levetiracetam, uma das medicações mais usadas atualmente para o controle da epilepsia.

A análise quantitativa do EEG, utilizando como parâmetro a densidade espectral das ondas cerebrais delta, teta, alfa, beta1, beta2 e gama, oriundas da TF através do método de Welch, sugeriu que a medicação levetiracetam, segundo seus resultados, proporcionou a normalização do espectro de potência aumentando a onda alfa e reduzindo a teta para os indivíduos após três meses de tratamento com a droga e que se encontravam livre de crises (RICCI *et al.*,2021).

Em outro estudo, sobre o risco de epilepsia em crianças que tiveram malária cerebral, a partir da análise espectral do EEG foram observadas alterações significativas nas potências das frequências delta e gama entre o grupo que desenvolveu epilepsia e não desenvolveu epilepsia após a doença, revelando um aumento relativo da gama e redução relativa da delta, ou seja, houve um aumento

na relação entre as ondas gama e delta nos pacientes que desenvolveram a epilepsia (PATEL *et al.* 2020).

Um percentual significativo de pessoas acometidas por epilepsia generalizada idiopática não responde ao tratamento com as drogas antiepilépticas, conseqüentemente apresentam crises. Nestes pacientes foi identificado um maior espectro de potência que o grupo controle em várias regiões do couro cabeludo, apresentando uma redução do pico da potência alfa, sugerindo que futuramente este tipo de análise deve colaborar para uma maior precisão e menor tempo para o diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos (PEGG; TAYLOR; MOHANRAJ, 2020).

Os incessantes investimentos na busca de compreensão acerca do diagnóstico precoce, forma com que as drogas antiepilépticas atuam na atividade elétrica cerebral e previsões de crises demonstraram a importância não só para a comunidade científica, mas para a sociedade como um todo, pois, é dela que se fundamenta a demanda científica.

## **6. CONCLUSÃO**

Desta forma, é evidente que apesar dos estudos apresentados, são necessárias mais pesquisas sobre os efeitos da epilepsia no EEG que não podem ser detectados a partir de técnicas comumente utilizadas na rotina clínica. Entre essas, se destacam as de vertentes matemáticas e computacionais que cada vez mais superam as expectativas ao permitir a observação de sutis alterações em determinadas ondas cerebrais em diferentes casos, sejam na diferenciação para o diagnóstico, para as crises ou intervalos entre elas, inclusive perante a administração de determinadas drogas medicamentosas.

No entanto, o principal desafio dos novos trabalhos é encontrar um modo de se prever as crises epiléticas para um eficiente procedimento medicamentoso ou inibição da mesma, bem como antecipar o diagnóstico da doença, pois como é sabido, quanto antes o diagnóstico, maior a probabilidade de que o indivíduo receba

o tratamento adequado e reduza os prejuízos à sua saúde, vida social e impactos em seu processo de aprendizagem.

## 7. REFERÊNCIAS

ABÁSULO, D. et al. Lempel-Ziv complexity of cortical activity during sleep and waking in rats. **Journal of neurophysiology**, v. 113, n. 7, p. 2742-2752, 2015.

ABDULLA, S. et al. Sleep EEG signal analysis based on correlation graph similarity coupled with an ensemble extreme machine learning algorithm. **Expert Systems with Applications**, v. 138, p. 112790, 2019.

ACHARYA, U.R. et al. Characterization of focal EEG signals: a review. **Future Generation Computer Systems**, v. 91, p. 290-299, 2019.

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, set. 2014.

AZAMI, H. et al. Univariate and multivariate generalized multiscale entropy to characterise EEG signals in Alzheimer’s disease. **Entropy**, v. 19, n. 1, p. 31, 2017.

BELGO, B. L. et al. Canabidiol e epilepsia-o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32667-32683, 2021.

BERGER, H. Über das elektroencephalogramm des menschen. **Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten**, v. 87, n. 1, p. 527-570, 1929.

BREAKSPEAR, M. Dynamic models of large-scale brain activity. **Nature neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 340-352, 2017.

BRETTE, R. Philosophy of the spike: rate-based vs. spike-based theories of the brain. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 9, p. 151, 2015.

BUZSÁKI, G. **The brain from inside out**. Oxford University Press, 2019.

BUZSÁKI, G. Theta oscillations in the hippocampus. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 325-340, 2002.

BUZSAKI, G.; DRAGUHN, A. Neuronal oscillations in cortical networks. **Science**, v. 304, n. 5679, p. 1926–1929, jun 2004.

CAO, J et al. Using interictal seizure-free EEG data to recognise patients with epilepsy based on machine learning of brain functional connectivity. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 67, p. 102554, 2021.

CASTRO, L.H.M; PINTO, L.F. Crise epiléptica. **Pronto-Socorro: Diagnóstico e Tratamento em Emergências. 2ª ed. Barueri: Manole**, 2008.

CHEN, X. et al. Nonlinear dynamics of electroencephalography study in schizophrenic patients. **Chinese medical journal**, v. 126, n. 15, p. 2886–9, jan. 2013.

CONSTANT, I; SABOURDIN, N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. **Pediatric Anesthesia**, v. 22, n. 6, p. 539-552, 2012.

COOLEY, J. W.; LEWIS, P. A.; WELCH, P. D. Historical notes on the fast fourier transform. **Proceedings of the IEEE**. v. 55, n. 10, p. 1675–1677, 1967.

COSTA, L.L.; BRANDÃO, E.C.; MARINHO SEGUNDO, L.M.B.. Atualização em epilepsia. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020.

DOMINO, E.F. et al. Tobacco smoking produces widespread dominant brain wave alpha frequency increases. **International Journal of Psychophysiology**. v. 74, n. 3, p. 192-198, 2009.

EYO, U.B.; MURUGAN, M.; WU, L- J. Microglia–neuron communication in epilepsy. **Glia**, v. 65, n. 1, p. 5-18, 2017.

FISHER, R.S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v.58, n.4, p.522-530, 2017.

FISHER, R.S. Redefining epilepsy. **Current opinion in neurology**, v. 28, n. 2, p. 130-135, 2015.

FRISTON, K.J. Book review: brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. **The Neuroscientist**. v. 7, n. 5, p. 406-418, 2001.

HAMAVAR, R.; ASL, B. M. Seizure onset detection based on detection of changes in brain activity quantified by evolutionary game theory model. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 199, p. 105899, 2021.

HERRMANN, C.S. et al. EEG oscillations: from correlation to causality. **International Journal of Psychophysiology**, v. 103, p. 12-21, 2016.

HOSSEINIFARD, B.; MORADI, M. H.; ROSTAMI, R. Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 109, n. 3, p. 339–45, mar. 2013.

JENSEN, O.; KAISER, J.; LACHAUX, J.-P. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. **Trends in neurosciences**. v. 30, n. 7, p. 317–24, jul. 2007.

JEONG, J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. **Clinical neurophysiology**, v. 115, n. 7, p. 1490-1505, 2004.

JIANG, Y. et al. Recognition of epileptic EEG signals using a novel multiview TSK fuzzy system. **IEEE Transactions on Fuzzy Systems**, v. 25, n. 1, p. 3-20, 2016.

KANDEL, E. et al. Princípios de Neurociências - 5.ed. [S.l.]: AMGH Editora, 2014. 1531 p.

LAKATOS, P. et al. The leading sense: supramodal control of neurophysiological context by attention. **Neuron**. v. 64, n. 3, p. 419-430, 2009.

LÖSCHER, W. et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. **Nature reviews drug discovery**, v. 12, n. 10, p. 757-776, 2013.

MARANHÃO, M.V.M.; GOMES, E.A.; CARVALHO, P.E. Epilepsia e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 242-254, 2011.

Organização Mundial de Saúde. (2019, 20 de Junho). *Epilepsia*. Retirado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

PATEL, A.A. et al. EEG markers predictive of epilepsy risk in pediatric cerebral malaria—A feasibility study. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107536, 2020.

PEGG, E.J.; TAYLOR, J.R.; MOHANRAJ, R. Spectral power of interictal EEG in the diagnosis and prognosis of idiopathic generalized epilepsies. **Epilepsy & Behavior**, v. 112, p. 107427, 2020.

REDDY, D.S.; KURUBA, R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 9, p. 18284-18318, 2013.

RHODES, T.H. et al. Sodium channel dysfunction in intractable childhood epilepsy with generalized tonic–clonic seizures. **The Journal of physiology**, v. 569, n. 2, p. 433-445, 2005.

RICCI, Lo et al. Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe epilepsy: predictive value of quantitative-EEG analysis. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 1, p. 25-35, 2021.

STAM, C.J. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. **Clinical neurophysiology**. v. 116, n. 10, p. 2266-2301, 2005.

TUDOR, M.; TUDOR, L.; TUDOR, K.I. Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography. **Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti**. v. 59, n. 4, p. 307-313, 2005.

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

## CAPÍTULO II

### ARTIGO CIENTÍFICO DE ACORDO COM A REVISTA

O artigo será submetido à revista Bioeletromagnetics

#### **Campo magnético de baixa frequência na atividade elétrica cortical de ratos após indução de *status epilepticus***

Eva L.A. Silva<sup>1</sup>, Daniella T. Pessoa<sup>2</sup>, Leandro A.A. Aguiar<sup>3</sup>, Romildo A. Nogueira<sup>4</sup>

1,2,3,4

Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC), Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Dois Irmãos, 52171-900, Recife, Pernambuco, Brasil.

**Autor correspondente** Romildo A. Nogueira: Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Dois Irmãos, 52171-900, Recife, Pernambuco, Brasil.

#### **Resumo**

Com o avanço tecnológico há conseqüentemente, o aumento da demanda de energia elétrica para seu suprimento, gerando em seu entorno um campo eletromagnético (CEM) ao qual todos se encontram inevitavelmente expostos. Os efeitos desses CEM de baixa frequência sobre a atividade elétrica cerebral (AEC) ainda não são totalmente esclarecidos, tanto para indivíduos normais, como em portadores de epilepsia, uma das doenças neurológicas mais comuns e, diretamente relacionada a distúrbios da AEC. O objetivo deste estudo é verificar se a exposição ao CEM de frequência extremamente baixa de até 60 Hz e 1mT de intensidade, pode influenciar mudanças no Eletrocorticograma (ECoG) de ratos antes e após indução do *status epilepticus*. Para análise do ECoG foram construídos o espectro de potência desse sinal, e mensuradas as potências médias nas diferentes faixas de frequências que compõem o sinal. Posteriormente, foram realizadas as análises de correlação de longo alcance de todo sinal do ECoG e das diferentes ondas que compõem o ECoG, utilizando a Análise de Flutuação Destendenciada (DFA). Foram observadas alterações significativas na densidade espectral da onda delta do grupo não exposto ao CEM, e no DFA quando aplicado nas ondas delta, alfa e beta,

também apenas no grupo não exposto ao CEM. Os resultados desta pesquisa sugerem que o CEM foi capaz de atenuar as variações observadas após a indução do *status epilepticus*.

**Palavras-chave:** ECoG; DFA; espectro de potência; ondas cerebrais; EEG; epilepsia.

## Introdução

A ampla e acelerada expansão tecnológica tem ocasionado um aumento considerável no consumo de energia elétrica. A geração e distribuição desse tipo de energia gera um Campo Eletromagnético (CEM) de baixa frequência de 50 a 60 Hz [Halliday et al., 2012], ao qual a população se encontra inevitavelmente em crescente exposição. A exposição da sociedade aos CEMs tem estimulado o interesse dos cientistas quanto aos seus possíveis efeitos à saúde humana e dos animais [Bräscher et al., 2020].

Os estudos revelam muitos efeitos da atuação dos campos magnéticos nos sistemas biológicos. Isso gera preocupações sobre os malefícios que os CEMs, nos quais as pessoas estão submetidas, podem causar. Como exemplo, uma meta-análise concluída em 2021, realizada com base em 33 estudos, considerando 186.223 participantes, revelou uma associação entre CM de frequência extremamente baixa à leucemia infantil [Seomun et al., 2021].

Pesquisas continuam em progresso a fim de elucidar as ambiguidades dos efeitos que são encontrados em diferentes trabalhos, tanto para ação dos CMs, quanto para campos eletromagnéticos (CEMs) sobre os seres vivos. Essas ambiguidades podem ser decorrentes do fato que os efeitos desses campos dependem da intensidade, da frequência e do tempo de exposição [Costa et al., 2013]. Um exemplo desse contraste seria a capacidade que o CM tem de se apresentar como um promotor ou copromotor de tumores como câncer de mama [Mevissen et al., 1993], enquanto também ele pode apresentar a capacidade de suprimir o crescimento de tumor mamário em ratos [Tatarov et al., 2011].

Em relação ao sistema nervoso, trabalhos não têm apenas relatado tumores, como câncer cerebral [Savitz e Loomis, 1995; Kheifets, 2001], mas também manifestações sobre a funcionalidade neural [Rosen e Lubowsky, 1987], o que pode levar a alterações ou desordens no comportamento do indivíduo. A ação da exposição diária de uma hora ao CEM de até 100 Hz durante uma semana foi capaz de influenciar o surgimento de certo nível de ansiedade, apesar de amenizar os déficits de memória espacial de ratos com convulsões induzidas por estímulos elétricos em regiões específicas do cérebro [Khajei et al., 2021].

No entanto, a exposição de uma hora por dia durante 24 semanas ao CEM de 50 Hz, com uma densidade de fluxo magnético de 100  $\mu$ T, não foi capaz de induzir comportamento semelhante à ansiedade ou à depressão, também não prejudicou a capacidade cognitiva nem a memória, bem como não afetou a morfologia e a histologia cerebral [Lai et al., 2016]. Tampouco, o uso de neuroestimulação não invasiva com CEMs pulsados de baixa intensidade demonstrou efeitos significativos contra depressão em pacientes com depressão resistente à medicação [van Belkum et al., 2021].

Ondas eletromagnéticas também são capazes de influenciar as crises em indivíduos com epilepsia. O campo magnético variável no tempo tem sido utilizado para tratamento de epilepsia; e um grande esforço tem sido realizado para tentar compreender os mecanismos moleculares e celulares envolvidos no controle magnético da atividade epiléptica [Ye e Kaszuba, 2019]. Estimulação magnética transcranial é um método neuroeletrofisiológico destinado ao tratamento da epilepsia, depressão, doença de Parkinson e esquizofrenia; contudo esta estimulação magnética pode promover episódios de crises epiléticas em sujeitos saudáveis e em pacientes sem e com epilepsia [Guo et al., 2020].

Entretanto, ondas eletromagnéticas podem facilitar crises epiléticas, independentemente do tempo de exposição, para as frequências 100, 300, 500, 700 e 900 MHz, como mostrado por Cinar et al. (2013). Estimulação magnética transcranial promovida por uma bobina e com intensidade de 2 Tesla foi capaz de induzir crises epiléticas em pacientes [Classen et al., 1995]. Estudos em animais têm mostrado que ondas eletromagnéticas são capazes de ampliar a propensão a crises epiléticas [Guo et al., 2020]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a epilepsia é considerada a mais comum dentre as doenças neurológicas, com cerca de 50 milhões de pessoas epiléticas no mundo [OMS, 2019].

Considerando a crescente e inevitável exposição das pessoas aos CMs de frequência extremamente baixa, as contradições em relação às alterações que os CMs podem causar ao cérebro e o grande número de pessoas com epilepsia no mundo, existe a necessidade de mais estudos neste contexto. A utilização de ferramentas matemáticas, como DFA e espectro de potência, pode auxiliar na avaliação dos efeitos do CM sobre a função cerebral a partir dos sinais de ECoG de indivíduos normais e após Status Epilepticus (SE). Desta forma, este estudo pode contribuir no entendimento das possíveis alterações originadas a partir da exposição ao CM, verificando se ele é capaz de intensificar ou amenizar as crises de indivíduos que já possuem epilepsia.

## Material e métodos

### *Condições de alojamento*

Todos os procedimentos utilizando os animais estavam sob a vigência do CEUA-UFRPE pela licença nº 131/2018. Foram utilizados 18 ratos machos da linhagem Wistar e adultos, provenientes do biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal. Os ratos foram acondicionados em gaiolas de polycarbonato forradas com maravalha de pinus, mantidos em temperatura ambiente de  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , expostos a fotoperíodo de 12 horas de luz por 12 horas de escuridão e com acesso a ração balanceada (Labina para roedores-Purina) e supridos com água *ad libitum*.

### *Desenho experimental*

Inicialmente, para todos os animais, foram obtidos os ECoGs com a duração mínima de 30 minutos, e logo após, foram realizadas as induções ao *status epilepticus*. Em seguida, os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo 1 (G1) para os animais não expostos ao campo magnético, e, Grupo 2 (G2) para os animais expostos ao campo magnético. Então, 24 horas após a indução ao *status epilepticus*, os animais foram submetidos a um novo registro com a duração mínima de 30 minutos. E, por fim, os animais foram eutanasiados por meio de aprofundamento anestésico.

### *Indução ao status epilepticus*

Para tal, foi utilizada a administração intraperitoneal de cloridrato de pilocarpina em dose única de 350 mg/Kg.

### *Exposição ao CM*

O CM utilizado para a exposição dos grupos experimentais foi gerado por um par de bobina de Helmholtz, pelo qual pôde ser obtido um CM do tipo senoidal, variáveis no tempo, na frequência de 60 Hz e intensidade de fluxo magnético de 1mT. Os animais do grupo submetido ao CM (G2) foram expostos a este CM por 24 horas.

### *Implante de eletrodos*

Aos 83 dias de idade os animais foram anestesiados com uma associação de quetamina (100mg/Kg) e xilazina (20 mg/Kg) por administração intraperitoneal. A temperatura foi controlada em torno de  $37,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$  com aquecedor elétrico posicionado sob o animal. Com a cabeça fixada à base de um estereotáxico, foi realizada uma pequena incisão na pele e removido parte do perióstio,

posteriormente, utilizada uma broca de 1mm de diâmetro sobre o hemisfério esquerdo nas regiões parietal e frontal do crânio, correspondente ao diâmetro dos dois eletrodos que foram implantados, com muita cautela para evitar lesão cerebral.

Em seguida, foi colocada resina odontológica para melhor fixação dos eletrodos parafusados nos dois orifícios, após o endurecimento da resina foi realizada sutura e por cinco dias os animais foram medicados com anti-inflamatório (Meloxicam – via IP – 0,1mg/kg) e antibiótico (Enrofloxacino - Via Oral - 1 mg/kg).

### Obtenção do ECoG

Aos 90 dias de idade dos animais, uma semana após a cirurgia (período de recuperação cirúrgica) e término da administração de fármaco, os animais estavam aptos para o registro do ECoG. Os sinais do ECoG foram registrados por um período de no mínimo 30 minutos, utilizando o aparelho EMG 410C (EMG System, Brasil) conectado a um computador.

Em seguida, todos os animais foram induzidos ao *status epilepticus* e subdivididos em seus respectivos grupos (G1 e G2). Após 24 horas foi obtido mais um registro de ao menos 30 minutos para cada um dos ratos. Desta forma, os animais se tornaram seu próprio controle ao terem seus registros comparados antes e depois de 24 horas da indução do *status epilepticus*, independentemente do grupo ao qual pertencem (Figura 1).

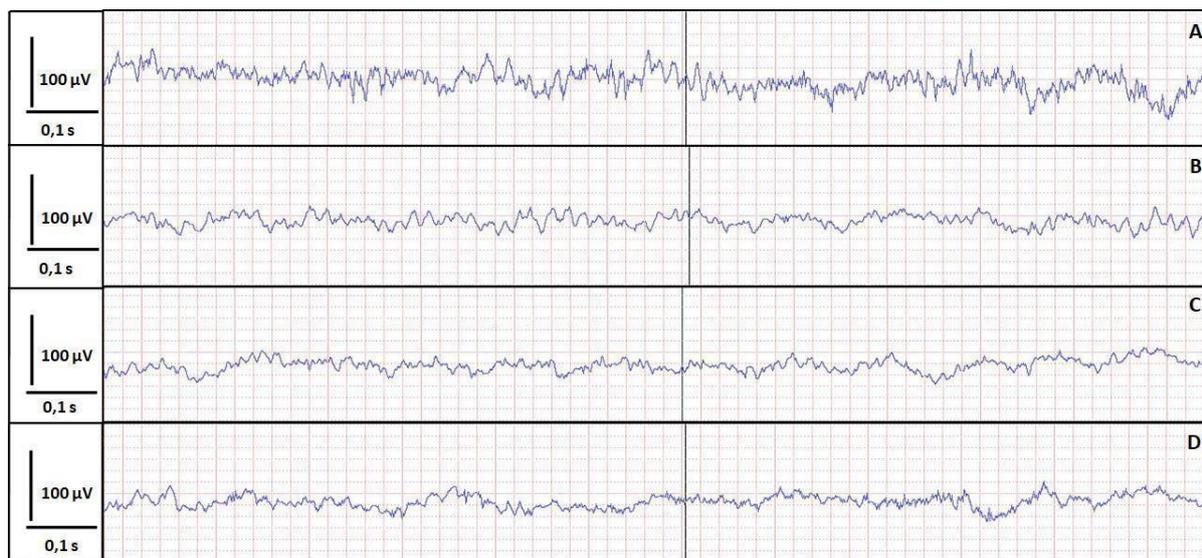


Figura 1 - A, sinal do ECoG de um rato do grupo G1 antes. B, sinal do ECoG de um rato do grupo G1 depois. C, sinal do ECoG de um rato do grupo G2 antes. D, sinal do ECoG de um rato do grupo G2 depois.

## Análises matemáticas do ECoG

### Análise da densidade espectral (espectro de potência)

No espectro de potência, um complexo sinal que oscila no tempo pode ser decomposto em vários sinais senoidais de diferentes frequências através da Transformada de Fourier. A Transformada de Fourier é uma análise da série temporal que permite converter a informação no domínio do tempo para o domínio da frequência. Assim, o ECoG poderá ser decomposto em vários ritmos que são representados no domínio da frequência. A função  $F(f)$  é a Transformada de Fourier da função  $f(t)$ , no qual representa as amplitudes das diferentes frequências das ondas que constituem o sinal  $f(t)$ , conforme a Equação 1 [Welch, 1967; Weisstein, 2004]:

$$F(f) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i2\pi ft} dt \quad (1)$$

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, representados por suas frequências, no sinal ECoG. Formalmente, o espectro de potência para um sinal eletrofisiológico específico pode ser calculado como segue na Equação 2 [Pessoa et al., 2016]:

$$\underline{E}_{\omega} = \frac{\int_{f_s}^{f_e} |F(f)|^2 df}{\int_{f_s}^{f_e} df} \quad (2)$$

Onde  $F(f)$  é transformada de Fourier do sinal  $f(t)$ , sendo o ECoG representado por  $f(t)$ .  $\underline{E}_{\omega}$  É a energia do espectro de potência normalizado por um determinado intervalo de frequência aqui representado pelos diferentes ritmos delta, teta, alfa e beta. Sendo o intervalo maior igual a  $f_s$  (início) e menor que o  $f_e$  (fim do intervalo).

#### Método de DFA.

O DFA é um método proposto inicialmente por Peng et al. (1994), através dele é possível quantificar correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias. Essa metodologia possui uma vantagem em detrimento de outros métodos porque evita a detecção de falsas correlações quando tais correlações são artefatos de não estacionariedade.

A existência de tendência pode não ser uma característica intrínseca dos dados, em vez disso, uma consequência de eventos externos. A processamento dos dados sem que sejam levadas em consideração essas falsas tendências pode levar à identificação de falsas correlações (Kantelhardt et al. 2001). O procedimento de remoção da tendência é fundamental, pois evita que qualquer ruído externo interfira no comportamento do sistema. Segundo Hu e colaboradores (2001), a presença de tendências é comum em séries temporais geradas por sistemas biológicos ou físicos.

O método DFA tem sido utilizado na análise de diversos fenômenos, tais como cinética de canais iônicos, respiração humana, dados do mercado financeiro, resposta das células a diferentes toxinas, eletrocardiograma e eletrocorticograma (Nascimento et al. 2010; Peng et al. 2012; Castro et al. 2014; Aguiar et al. 2015; Busha e Banis 2017; Arias-Calluari et al. 2019; Djawad et al. 2019; Kim et al. 2019).

Ao ser utilizado o método de DFA, a análise das séries temporais é realizada após a remoção da tendência e então, se busca a existência ou não de autossimilaridade dentro da série temporal (Stanley et al. 1999; Hu et al. 2001). De acordo com Peng e colaboradores (1994,1995), as etapas ocorrem da seguinte forma:

(a) Obtenção de uma série integrada,  $y(k)$ , a partir da série temporal original de acordo com a equação abaixo:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [y(i) - \underline{y}], \quad (3)$$

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

(b) Em seguida, divide-se a série temporal integrada de comprimento  $N$  em  $N/n$  janelas não sobrepostas.

(c) Obtém-se a tendência local,  $y_n(k)$ , para cada caixa através de um ajuste linear através do método dos mínimos quadrados.

(d) A tendência presente em cada janela é retirada dos dados calculando-se a diferença entre a série integrada,  $y(k)$ , e a tendência local,  $y_n(k)$ . Por fim, calcula-se  $F_n$ , a raiz quadrada média da flutuação, como segue:

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

(e) Os procedimentos acima são repetidos para diferentes escalas de tempo, diferentes valores de  $n$ , para fornecer uma relação entre  $F_n$  e os diferentes tamanhos de janela ( $n$ ).

(f) Finalmente, traça-se um gráfico duplo-log de  $F_n$  versus  $n$ . O coeficiente de regressão linear do gráfico da função  $F(n) \sim n^{-\alpha}$  é o parâmetro DFA,  $\alpha$ , que indica a presença ou ausência de correlação de longo alcance (memória) na série original.

Se  $\alpha = 0,5$  indica um comportamento aleatório da série. Valores entre 0 e 0,5 indicam a presença de memória antipersistente, na qual os valores baixos são mais propensos a serem seguidos por valores altos e vice-versa. Valores de  $\alpha$  entre 0,5 e 1,0 indicam a presença de memória persistente, na qual valores baixos da série possuem a tendência de serem seguidos por valores baixos e valores altos tendem a ser seguidos de valores altos (Peng et al. 1994).

Todas as análises matemáticas do registro do ECoG foram realizadas no python como descrito a seguir. Os registros foram importados para o Python Notebook utilizando uma biblioteca da Dataq (<https://github.com/dataq-instruments>) e em seguida foram segmentados, para cada ECoG, cinco minutos livres de ruído e artefatos (análise visual).

Esses segmentos foram submetidos a diferentes métodos matemáticos. Para análise espectral foi utilizado o método de Welch (1967) utilizando a biblioteca de Python *Scipy*. Quando necessário o sinal bruto foi separado em diferentes frequências através de um filtro passa faixa do tipo *butterworth*, da biblioteca *Scipy*, nas seguintes frequências: delta (0-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-16 Hz) e beta (16-32 Hz).

O método não-linear de Análise de Flutuação Destendenciada foi realizado em python utilizando o módulo Nolds (<https://cschoel.github.io/nolds/nolds.html>) do registro íntegro e das ondas separadas através do método para a análise da densidade espectral.

Os códigos utilizados para esta tese estão disponíveis no seguinte repositório: <https://github.com/evalasilva?tab=repositories>.

### *Análise estatística*

Para análise estatística e visualização dos dados através de gráficos foram utilizadas as seguintes bibliotecas do python: seaborn, numpy, matplotlib.pyplot, scipy, pandas.

O Teste de Normalidade de Shapiro-Wilks foi utilizado para a identificação do tipo de distribuição dos dados. E, de acordo com o método, o conjunto dos dados não é paramétrico, portanto, foi utilizado o teste de Wilcoxon para as análises. Os resultados foram expressos através de mediana  $\pm$  desvio interquartilico. Os valores para o nível de significância  $p$  foi considerado  $p < 0,05$  estatisticamente significativos.

## Resultados

### *DFA do ECoG*

O parâmetro  $\alpha$  do DFA, que reflete a existência de correlação de longo alcance (memória), no registro do sinal do ECoG, obtido para cada grupo, mostrou que o grupo induzido ao status epilepticus (SE), pela aplicação da pilocarpina (denominado G1-depois da indução ao SE), não diferiu significativamente daquele anterior a aplicação da pilocarpina (denominado G1-antes da indução do SE), com respeito a existência de correlação no sinal ( $p = 0.42578$ ). Nos animais ainda não submetidos nem indução ao SE nem ao campo magnético (denominado de G2-antes) e após a indução ao SE e ao campo magnético (denominado de G2-depois) também não se observou diferença significativa nas duas condições experimentais, com respeito a existência de memória no ECoG ( $p = 0.09766$ ). A Figura 2 mostra esses resultados.

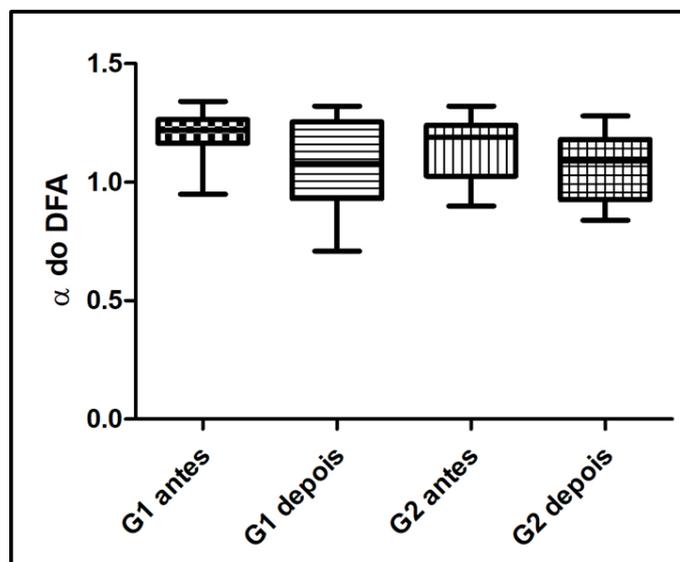


Figura 2 -  $\alpha$  de DFA do ECoG de cada grupo. G1 antes e depois da aplicação da pilocarpina. G2 antes da aplicação da pilocarpina e do campo magnético e depois da aplicação da pilocarpina mais exposição ao campo magnético. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

### *Densidade Espectral*

A densidade espectral obtida a partir do registro do ECoG apresentou predominância da onda delta (Figura 3) e, mostrou diferença significativa apenas no grupo não exposto ao CM (G1) em relação à onda delta ( $p = 0.01953$ ) quando comparada antes e após a aplicação da pilocarpina (Figura 4). Em nenhuma das demais ondas do grupo G1, ou em qualquer onda do G2 (grupo exposto ao CM) ficou evidenciada pela análise espectral qualquer diferença significativa (Figura 4).

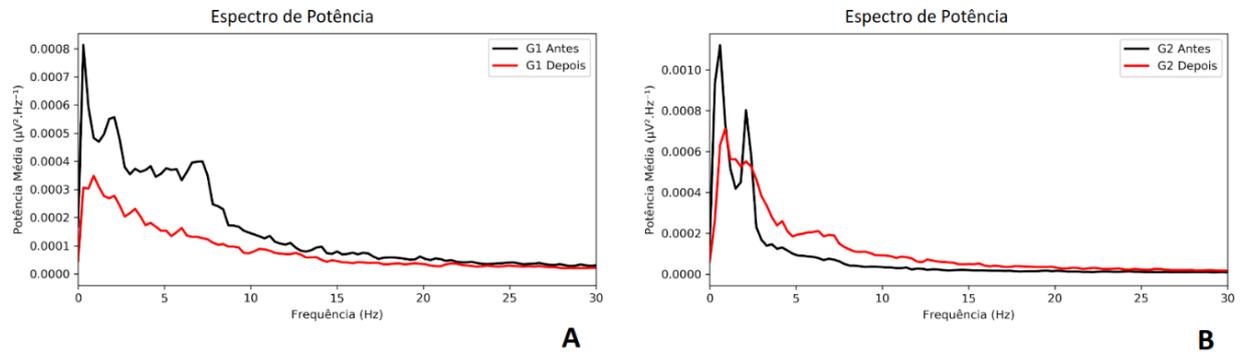


Figura 3. Densidade espectral das ondas (alfa, beta, delta e teta) de um animal para o grupo G1 (A) e G2 (B) apresentando a predominância da onda delta em ambos os animais.

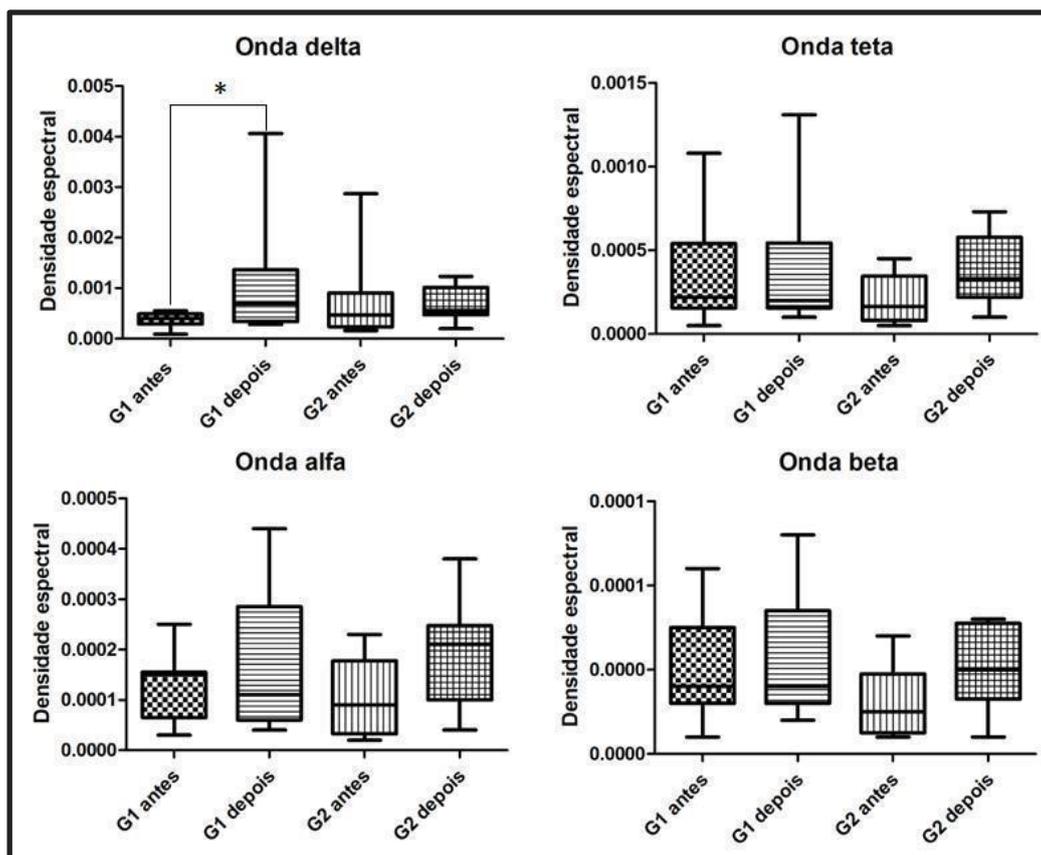


Figura 4 - Densidade espectral das ondas (alfa, beta, delta e teta) de cada grupo. G1 antes e depois da aplicação da pilocarpina. G2 antes e depois da aplicação da pilocarpina associada à exposição ao campo magnético. Apenas houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) na onda delta do G1, representado por asterisco.

### DFA das ondas

A análise do DFA foi também aplicada a cada uma das ondas que constitui o sinal do ECoG (delta, teta, alfa e beta). Os resultados mostram que para o grupo G1 que com exceção da onda teta ( $p = 0.10690$ ), todas as outras diferiram significativamente com respeito a existência de correlação de longo alcance (delta  $p = 0.01953$ ; alfa  $p = 0.00391$  e beta  $p = 0.03906$ ) (Figura 5).

No G2 não houve diferença significativa na correlação de longo alcance em nenhuma das ondas analisadas.

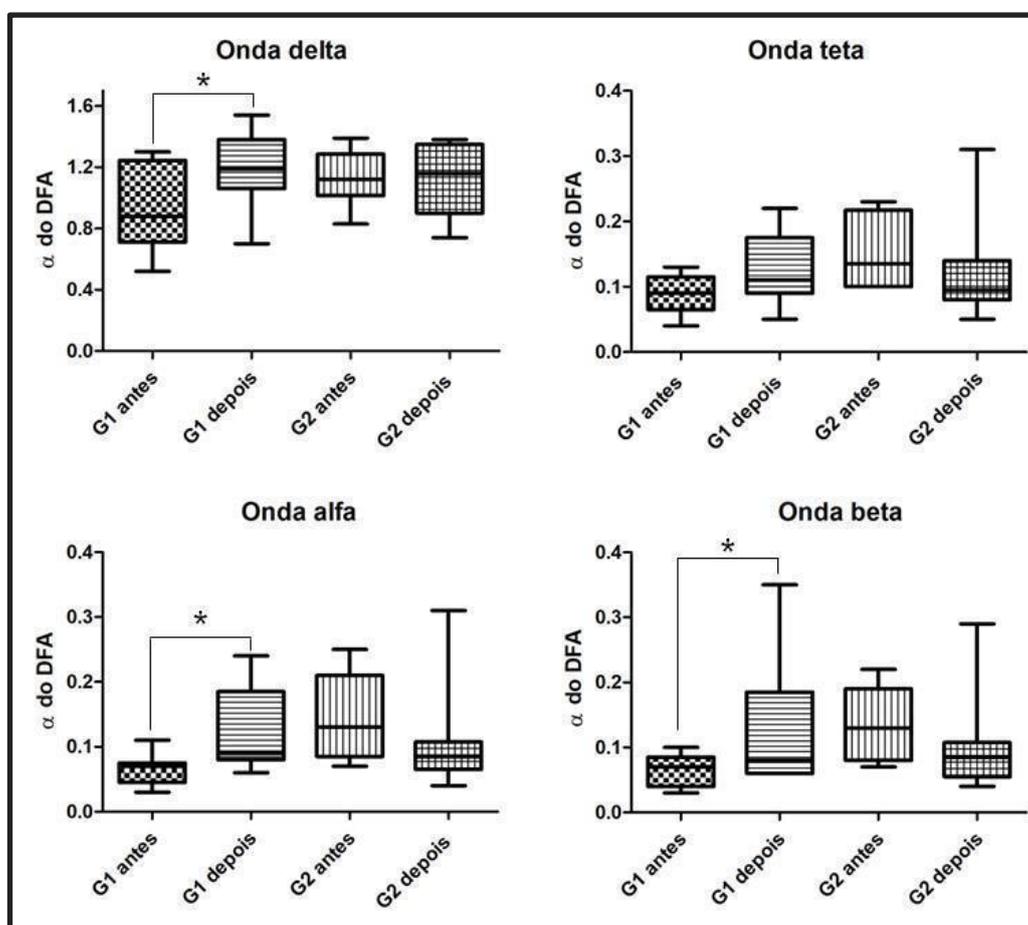


Figura 5 -  $\alpha$  do DFA das ondas (alfa, beta, delta e teta) de cada grupo. G1 antes e depois da aplicação da pilocarpina. G2 antes e depois da aplicação da pilocarpina associada à exposição ao

campo magnético. Os asteriscos representam diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre os grupos G1 antes e depois expressas nas ondas alfa, beta e delta.

## Discussão

A atividade elétrica cerebral (AEC) é decorrente da sobreposição dos potenciais pós-sinápticos e de ação em uma população de neurônios. Essa atividade pode ser registrada pelo eletrocorticograma (ECoG) que apesar de sua aparente aleatoriedade, permite a identificação de padrões de ondas distintas que variam de acordo com o estado de consciência e perante perturbação no SNC [Aguiar et al., 2015]. O ECoG corresponde a um conjunto de oscilações de voltagem ao longo do tempo, podendo ser considerada uma série temporal. Uma das formas mais convencionais de análise linear dessas séries temporais é através da Transformada de Fourier - TF [Buzsaki, 2019], e, uma análise não linear que busca a identificação de memória na série caso exista correlação no sinal é o método de Análise de Flutuação Destendenciada - DFA [Oliveira et al., 2019].

Na maior parte dos casos, os sinais decorrentes da AEC não podem ser distinguidos apenas ao serem comparados e analisados visualmente, como mostrado na Figura 1. A aplicação de métodos matemáticos possibilita a parametrização do comportamento do sinal. Através destes métodos matemáticos foi possível estudar a dinâmica da atividade elétrica cerebral permitindo a identificação de possíveis alterações nos padrões fisiológicos [Aguiar et al., 2015]. Os resultados deste estudo mostram que os ratos em *status epilepticus* submetidos ao CM não tiveram diferenças significativas nos valores de DFA do ECoG quando comparados aos ratos que não foram submetidos ao status epilepticus e ao CM. O DFA utilizado neste experimento é monofractal, e, as variações entre as diferentes frequências de onda são amplas, apresentando grandes flutuações. Talvez, por este motivo, as médias e os desvios se anulem e tornem o DFA incapaz de identificar alterações sutis no ECoG [Sikdar e Mahadevappa, 2018].

Para as ondas obtidas a partir do espectro de potência do segmento do ECoG, nos ratos do G1 após *status epilepticus* quando comparados aos ratos antes do *status epilepticus*, apresentaram diferenças estatísticas nos valores de DFA das ondas delta, alfa e beta. Isso significa que o CM provavelmente inibiu as alterações das atividades neuronais que os animais apresentam quando se encontram no status epilepticus. E, confirma a ideia de Sikdar e Mahadevappa [2018] que para dados com grande variação o DFA monofractal não é eficiente, contudo, ao serem separadas as ondas, essa variação foi reduzida a um intervalo capaz de garantir sensibilidade às alterações.

Alguns estudos apontam ações do CM tanto no tratamento quanto na geração ou intensificação da epilepsia [Classen et al., 1995; Cinar et al., 2013; Ye e Kaszuba, 2019; Guo et al., 2020]. A estimulação magnética transcraniana de pulso único ou de repetição é um procedimento que tem sido usado como terapia contra os transtornos psiquiátricos, no entanto este procedimento pode apresentar alguns efeitos colaterais e um deles seria a capacidade de induzir convulsões, assim se transformando em um potencial risco ao paciente [Rosa et al., 2004; Guo et al., 2020]. Enquanto que Sandyk e Anninos [1992] propõem que o CM pode atuar na glândula pineal regulando a liberação de melatonina que é capaz de atenuar a crise convulsiva.

Trabalhando com voxelização de imagens de ressonância magnética, Soldati e colaboradores [2020] conseguiram mostrar que campos elétricos podem ser induzidos no cérebro de sujeitos expostos a um CM de densidade de fluxo magnética de 1 mT com frequência de 50 Hz. A indução elétrica promovida pelo CM pode ser uma forma de controlar distúrbios elétricos crônicos caracterizados pela epilepsia. A crise convulsiva é uma das principais características de um indivíduo epilético. A epilepsia é definida como um distúrbio elétrico cerebral crônico, decorrente de descargas neuronais excessivas e sincrônicas no cérebro [Wang et al., 2010]. O mecanismo neuronal envolvido na epilepsia ainda não está totalmente elucidado, porém, estudos têm mostrado que as crises epiléticas são decorrentes de um desequilíbrio entre os principais sistemas de neurotransmissão excitatório (glutamatérgico) e inibitório (gabaérgico), originados em várias regiões cerebrais, causando descargas elétricas anormais que podem alterar o comportamento, a consciência e as sensações [Eyo et al., 2017; Belgo, 2021].

De acordo com o estudo realizado por Martínez-Sámano [2018], a emissão de um CM de 60 Hz com intensidade 2,4 mT por 2 horas durante 21 dias foi o suficiente para promover o aumento de colesterol no córtex cerebral de ratos, correspondendo 24,35% sobre a média do controle. O colesterol é um importante regulador das propriedades pré-sináptica e pós-sináptica da atividade excitatória neural [Korinek et al., 2020]. No entanto, o atual estudo não realizou uma avaliação do colesterol o que poderia trazer uma justificativa plausível. Contudo, seria possível que um campo magnético de intensidade de 1 mT pudesse promover alterações no potencial de ação dos neurônios. Esta hipótese pode ser confirmada no estudo realizado por Ye e colaboradores [2004], que trabalharam com CMs estáticos com intensidade de 4,74 e 43,45 mT e tempo de exposição variando de 20 s a 3 h, observando o aumento da amplitude do potencial de ação de neurônio gigante lateral de lagostim. Os autores ainda cogitaram que as alterações no potencial de ação através do CM são provavelmente mediadas pelo aumento do nível do cálcio intracelular do neurônio gigante lateral [Ye et al., 2004].

CMs podem também gerar mudanças nas sinapses modulando vários neurotransmissores, como reportado no estudo de Chung e colaboradores [2015],

no qual foi mostrado que um CM de 60 Hz variando de 1,8 a 2,0 mT causou aumentos ou reduções em alguns neurotransmissores aminas biogênicas, neurotransmissores aminoácidos e do óxido nítrico dependendo de áreas como córtex, corpo estriado, tálamo, cerebelo e hipocampo. Também alguns trabalhos mostraram reduções de vários neurotransmissores (dopamina, norepinefrina, glutamato, GABA e acetilcolina) em diferentes regiões do cérebro quando os indivíduos foram submetidos a radiações eletromagnéticas de radiofrequência (Hu et al., 2021).

Os resultados deste trabalho corroboram os achados de Rivadulla e colaboradores [2018] que observaram através do eletroencefalograma que o CM de baixa frequência 0,5 T foi capaz de retardar aparecimentos de crises epiléticas em ratos anestesiados induzidas pela pilocarpina. Os mesmos autores também demonstram uma redução da atividade epileptiforme em macacos, assim concluindo que o CM de baixa frequência atuou amenizando a excitabilidade cortical promovida pela pilocarpina [Rivadulla et al., 2018].

## **Conclusão**

Neste estudo, os ratos não expostos ao CM apresentaram os valores de DFA das ondas delta, alfa e beta do ECoG significativamente diferentes quando comparados antes e após a indução ao *status epilepticus*. Entretanto, quando os ratos expostos ao CM de 60 Hz de frequência e de 1 mT de intensidade, foram comparados antes e após a indução ao *status epilepticus*, os valores de DFA das ondas não apresentaram diferença estatística. O que leva a concluir que o CM atuou amenizando o comportamento das atividades neuronais características do *status epilepticus*.

## **Referência**

Aguiar LAA, Silva IMS, Fernandes TS, Nogueira RA. 2015. Long-term correlation of the electrocorticogram as a bioindicator of brain exposure to ionizing radiation. Braz. J. Med. Biol 48: 915-922.

Arias-Calluari, K., Najafi, M., Harré, M. S., & Alonso-Marroquin, F. 2019. Stationarity of the detrended time series of S&P500. arXiv preprint arXiv:1910.01034.

Belgo BLS, de Sousa PTL, da Silva GASB, Guimarães VL, Milani DRC. 2021. Canabidiol e epilepsia-o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. *Brazilian Journal of Development*, 7:32667-32683.

Bräscher AK, Schulz SM, Van den Bergh O, Witthöft M. 2020. Prospective study of nocebo effects related to symptoms of idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *Environmental Research* 190:110019.

BuSha, B. F., & Banis, G. 2017. A stochastic and integrative model of breathing. *Respiratory physiology & neurobiology*, 237, 51-56.

Buzsaki G. 2019. *The brain from inside out*. Oxford University Press.

Castro, C.R.O.B., Rb, M., & Silva, J. R. F. 2014. Detrended fluctuation analysis applied to ECG in dogs subjected to physical effort. *Exp Clin Cardiol*, 20(9), 5068-5073.

Chung YH, Lee YJ, Lee HS, Chung SJ, Lim CH, Oh KW, Sohn UD, Park ES, Jeong, JH. 2015. Extremely low frequency magnetic field modulates the level of neurotransmitters. *The Korean journal of physiology & pharmacology* 19:15-20.

Cinar N, Sahin S, Erdinc OO. 2013. What is the impact of electromagnetic waves on epileptic seizures? *Medical Science Monitor Basic Research*, 19:141-145.

Classen J, Witte, OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. 1995. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 94: 19-25.

Costa EVL, Jimenez GC, Barbosa CTF, Nogueira RA. 2013. Fractal analysis of extra-embryonic vascularization in Japanese quail embryos exposed to extremely low frequency magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 34:114–121.

Djawad, Y., Attwood, D., Kiely, J., & Luxton, R. 2019. The application of detrended fluctuation analysis to assess physical characteristics of the human cell line ECV304 following toxic challenges. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 23, 100269.

Eyo UB, Murugan M, Wu LJ. 2017. Microglia–neuron communication in epilepsy. *Glia* 65:5-18. Guo Y, Liu Y, Wang X. 2020. Electromagnetic activity: a possible player in epilepsy. *Acta Epileptologica* 2:1-6.

Halliday D, Resnick R, Walker J. 2012. *Fundamentos de Física. - Vol. 3 - Eletromagnetismo*, 9 ed. Rio de Janeiro, RJ: LTC, pp. 219-247.

Hu, K., Ivanov, P. C., Chen, Z., Carpena, P., & Stanley, H. E. (2001). Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Physical Review E*, 64(1), 011114.

Hu C, Zuo H, Li Y. 2021. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Radiation on Neurotransmitters in the Brain. *Frontiers in Public Health* 9:691880.

Kantelhardt, J. W., Koscielny-Bunde, E., Rego, H. H., Havlin, S., & Bunde, A. 2001. Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 295(3-4), 441-454.

Khajei, S, Mirnajafi-Zadeh J, Sheibani V, Ahmadi-Zeidabadi M, Masoumi-Ardakani Y, Rajizadeh MA, Esmaeilpour K. 2021. Electromagnetic field protects against cognitive and synaptic plasticity impairment induced by electrical kindling in rats. *Brain Research Bulletin*, 171:75-83.

Kheifets LI. 2001. Electric and magnetic field exposure and brain cancer: a review, *Bioelectromagnetics*, 22: S120-S131, 2001.

Kim, J., Shah, D., Potapov, I., Latukka, J., Aalto-Setälä, K., & Räsänen, E. 2019. Scaling and correlation properties of RR and QT intervals at the cellular level. *Scientific reports*, 9(1), 1-9.

Korinek M, Gonzalez-Gonzalez IM, Smejkalova T, Hajdukovic D, Skrenkova K, Krusek J, Horak M, Vyklicky, L. 2020. Cholesterol modulates presynaptic and postsynaptic properties of excitatory synaptic transmission. *Scientific Reports* 10(1):1-18.

Lai J, Zhang Y, Liu X, Zhang J, Ruan G, Chaugai, S, Chen C, Wang DW. 2016. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields (100  $\mu$ T) on behaviors in rats. *Neurotoxicology*, 52:104-113.

Martinez-Samano J, Flores-Poblano A, Verdugo-Diaz L, Juarez-Oropeza MA, Torres-Duran PV. 2018. Extremely low frequency electromagnetic field exposure and restraint stress induce changes on the brain lipid profile of Wistar rats. *BMC Neuroscience* 19(1):1-9.

Mevisen M, Stamm A, Buntenkötter S, Zwingelberg R, Wahnschaffe U, Löscher W. 1993. Effects of magnetic fields on mammary tumor development induced by 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene in rats. *Bioelectromagnetics* 14:131-143.

Nascimento, R. S., De Araujo, L. H. G., Moraes, R. B., Barbosa, C. T., Guedes, R. C., Nogueira, R. A., & Stošić, T. 2010. Analysis of signal fluctuations of Cortical Spreading Depression: Preliminary findings. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 389(9), 1869-1873.

Oliveira Filho FM, Cruz JL, Zebende GF. 2019. Analysis of the EEG bio-signals during the reading task by DFA method. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 525:64-671.

Organização Mundial de Saúde. (2019, 20 de Junho). *Epilepsia*. Retirado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.

Peng CK, Havlin S, Hausdorff JM, Mietus JE, Stanley EH, Goldberger AL. 1995. Fractal mechanisms and heart rate dynamics: Long-range correlations and their breakdown with disease. *Journal of Electrocardiology* 28:59-65.

Peng, C. K., Buldyrev, S. V., Havlin, S., Simons, M., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. 1994. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical review e*, 49(2), 1685.

Peng, Z. Y., Lan, T. H., Yang, L., Mei, H. C., Ping, J. H., Jie, X. Y., & Lin, C. X. 2012. Existence of memory in membrane channels: analysis of ion current through a voltage- dependent potassium single channel. *Cell Biology International*, 36(11), 973-979.

Pessoa DT, Cruz R, Machado B, Tenorio B, Nogueira R. 2016. Analysis of Electrocorticographic patterns in rats fed standard or hyperlipidic diets in a normal state or during *status epilepticus*. *Nutritional Neuroscience* 19: 206-12.

Rivadulla C, Aguilar J, Coletti M, Aguila J, Prieto S, Cudeiro J. 2018. Static magnetic fields reduce epileptiform activity in anesthetized rat and monkey. *Scientific reports* 8: 1-10.

Rosa MA, Odebrecht M, Rigonatti SP, Marcolin M. A. 2004. Estimulação Magnética Transcraniana: revisão dos casos de convulsões acidentais. *Brazilian Journal of Psychiatry* 26: 131-134.

Rosen AD, Lubowsky J. 1987. Magnetic field influence on central nervous system function. *Experimental Neurology*, 95:679-687.

Sandyk R, Anninos PA. 1992. Magnetic Fields Alter the Circadian Periodicity of Seizures. *International journal of neuroscience* 63:265-274.

Savitz DA, Loomis DP. 1995. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *American Journal Epidemiology* 141: 123-134.

Sikdar D, Roy R, Mahadevappa M. 2018. Epilepsy and seizure characterisation by multifractal analysis of EEG subbands. *Biomedical Signal Processing and Control*, 41:264-270.

Seomun G, Lee J, Park J. 2021. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16: e0251628.

Soldati M, Murakami T, Laakso I. 2020. Inter-individual variations in electric fields induced in the brain by exposure to uniform magnetic fields at 50 Hz. *Physics in Medicine & Biology* 65(21):215006.

Tatarov I, Panda A, Petkov D, Kolappaswamy K, Thompson K, Kavirayani A, Lipsky MM, Elson E, Davis CC, Martin SS, Detolla LJ. 2011. Effect of magnetic fields on tumor growth and viability. *Comparative Medicine* 61:339-345.

van Belkum SM, de Boer MK, Opmeer EM, Kortekaas R, Mulder T, Woonings F, Rogier Hoenders HJ, Kamphuis H, Aleman A, Schoevers RA. 2021. No antidepressant effects of low intensity transcranial pulsed electromagnetic fields for treatment resistant depression. *Journal of affective disorders*, 294:679-685.

Wang, XJ. 2010. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*. 90(3):1195-1268.

Welch PD. 1967. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified period grams. *IEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 15:70-3.

Weisstein EW. MathWorld - A Wolfram Web Resource. Fourier Transform, <http://mathworld.wolfram.com/FourierTransform.html>; 2004 [accessed 01-02-2014].

Ye H, Kaszuba S. 2019. Neuromodulation with electromagnetic stimulation for seizure suppression: From electrode to magnetic coil. *IBRO Reports* 7:26–33.

Ye SR, Yang JW, Chen CM. 2004. Effect of static magnetic fields on the amplitude of action potential in the lateral giant neuron of crayfish. *International journal of radiation biology* 80:699-708.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais preocupantes, portanto, a maior sensibilidade da atividade elétrica cortical dos indivíduos epiléticos deve ser estudada para sua melhor segurança. A partir deste estudo, foi possível perceber que o DFA quando aplicado diretamente ao segmento de ECoG não foi sensível à alteração em nenhum grupo estudado, possivelmente pela grande variação entre as ondas e suas respectivas frequências. Contudo, foi sensível às alterações quando aplicado nas ondas do grupo não exposto ao CM. Esses resultados sugerem que o CM pode ter amenizado efeitos característicos do animais após a indução do *status epilepticus*. O CEM de 60 Hz pode representar um possível tratamento para reduzir alterações decorrentes de convulsões epiléticas. Embora as alterações sutis na atividade elétrica cerebral não possam ser observadas visualmente ou a partir de métodos tradicionais, os métodos matemáticos e computacionais podem ser úteis e contribuir para a análise do comportamento do ECoG em estado de normalidade ou não, possibilitando maior acurácia do estudo deste sinal eletrofisiológico. Por isso, novas pesquisas devem ser realizadas no intuito de revelar os reais efeitos do CEM na atividade elétrica cerebral de animais e humanos com ou sem epilepsia.