



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

DANIELMA CARVALHO DE LIMA  
FERNANDA MYLLENA SOUSA CAMPOS

**ABSTINÊNCIA DE NICOTINA ALTERA AS BANDAS NAS OSCILAÇÕES DE  
BAIXA FREQUÊNCIA NO ELETROCORTICOGRAMA DE RATOS WISTAR**

BELÉM  
2022

DANIELMA CARVALHO DE LIMA  
FERNANDA MYLLENA SOUSA CAMPOS

**ABSTINÊNCIA DE NICOTINA ALTERA AS BANDAS NAS OSCILAÇÕES DE  
BAIXA FREQUÊNCIA NO ELETROCORTICOGRAMA DE RATOS WISTAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como  
requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em  
Medicina pela Universidade Federal do Pará.

**Orientador:** Prof. Dr. Moisés Hamoy.

BELÉM  
2022

DANIELMA CARVALHO DE LIMA  
FERNANDA MYLLENA SOUSA CAMPOS

**ABSTINÊNCIA DE NICOTINA ALTERA AS BANDAS NAS OSCILAÇÕES DE  
BAIXA FREQUÊNCIA NO ELETROCORTICOGRAMA DE RATOS WISTAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como  
requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em  
Medicina pela Universidade Federal do Pará.

**Orientador:** Prof. Dr. Moisés Hamoy.

Data de aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Moisés Hamoy  
Instituto de Ciências Biológicas  
Orientador

---

Profa. Dra. Vanessa Joia de Mello  
Instituto de Ciências Biológicas  
Membro

---

Prof. Dr. Rômulo Augusto Farias Feio  
Instituto de Ciências Biológicas  
Membro

## RESUMO

**Introdução:** A nicotina é um psicoestimulante presente no tabaco. Após ser inalada, a substância atinge o cérebro em poucos segundos. Estudos anteriores demonstram que o perfil da emissão de ondas cerebrais (delta, teta, alfa, beta e gama) pode ser usado para descrever os efeitos da nicotina. No entanto, há escassez de informações quanto ao perfil durante os períodos de abstinência à droga. **Objetivos:** Caracterizar as alterações eletrofisiológicas presentes no encéfalo de animais em abstinência da nicotina. **Metodologia:** Foram utilizados 36 ratos da linhagem Wistar adultos, sendo divididos nos seguintes grupos: a) Grupo controle (n=9); b) Grupo nicotina (grupo tratado com nicotina 1mg/kg via i.p.) (n=9); c) Grupo tratado com nicotina (1 mg/ml) na dose de 1 mg/kg i.p. por 14 dias, com abstinência de 24 horas (n=9); d) Grupo tratado com nicotina (1 mg/ml) na dose de 1 mg/kg i.p. por 14 dias com abstinência de 48 horas (n=9). Foram realizados estudos eletroencefalográficos para avaliar o perfil das ondas cerebrais em cada grupo. **Resultados e Discussão:** O grupo de ratos nunca previamente sensibilizados que recebeu nicotina de forma aguda demonstrou um aumento da amplitude de todas as ondas cerebrais, diferindo dos resultados encontrados em estudos anteriores. Já nos grupos abstinentes, houve aumento na potência das ondas delta, e redução das ondas teta, alfa, beta e gama. **Conclusão:** As alterações eletrocorticográficas descritas corroboram com a teoria que os efeitos agudos negativos da abstinência podem estar relacionados com as ondas cerebrais. O perfil descrito dos espectros durante 24 e 48 horas de abstinência está de fato associado a perdas do desempenho cognitivo, mental, físico e social. A descrição de alterações quantitativas realizadas nesse espectro eletrofisiológico é de interesse para estudos futuros destinados a desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento do vício em cigarros.

**Palavras-chave:** Nicotina; Abstinência; Ondas cerebrais.

## ABSTRACT

**Introduction:** Nicotine is a psychostimulant present in tobacco. After being inhaled, a substance attains knowledge in a few seconds. Previous studies that can be used to describe the effects of the screen (delta, tenicotine, alpha, describe and gamma) However, there are drugs to the drug profile during periods of withdrawal. **Objectives:** Characterize as electrophysiological does not show changes in animals in nicotine withdrawal. **Methodology:** Thirty-six adult Wistar rats were used, divided into the following groups: a) Control group (n=9); b) Nicotine group (group treated with 1mg/kg nicotine via i.p.) (n=9); c) Group treated with nicotine (1 mg/ml) at a dose of 1 mg/kg i.p. for 14 days, with abstinence for 24 hours (n=9); d) Group treated with nicotine (1 mg/ml) at a dose of 1 mg/kg i.p. for 14 days with abstinence of 48 hours (n=9). Electroencephalic studies were performed to assess the graphic wave profile in each group. **Results:** The group of previously sensitized rats that received nicotine in a definite way and a greater increase in the amplitude of all waves found in studies were never increased, differing from the results found in studies in studies. In the abstinent groups, there was an increase in the power of delta waves, and a reduction in theta, alpha, beta and gamma waves. **Conclusion:** As electrocorticographic changes corroborate the theory that the acute effects of withdrawal may be related to electromagnetic waves. The profile described of the associates during 24 and 48 hours of abstinence is in fact the series of the cognitive, mental, physical and social performance. The description of changes implemented in this electrophysiological spectrum is of interest for treatment studies for new treatment approaches for cigarette addictions.

**Keywords:** Nicotine; Abstinence; Brain waves.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	8
2	OBJETIVOS.....	9
2.1	Objetivo geral .....	9
2.2	Objetivos específicos .....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	10
3.1	A nicotina e seu mecanismo de ação .....	10
3.2	Ondas cerebrais.....	10
3.2.1	Ondas delta.....	12
3.2.2	Ondas teta.....	12
3.2.3	Ondas alfa.....	12
3.2.4	Ondas beta .....	12
3.2.5	Ondas gama .....	13
3.3	Ação e abstinência da nicotina nas ondas cerebrais.....	13
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	15
4.1	Animais.....	15
4.2	Substâncias químicas .....	15
4.3	Delineamento experimental .....	15
4.4	Eletrofisiologia.....	16
4.4.1	Eletrocorticograma.....	16
4.4.2	Análise dos dados eletrofisiológicos.....	16
4.4.3	Análise estatística.....	17
5	RESULTADOS.....	18
5.1	A abstinência da nicotina altera os registros eletrocorticográficos em ratos.....	188
6	DISCUSSÃO.....	26
7	CONCLUSÃO .....	29
	REFERÊNCIAS .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

A nicotina é um importante componente psicoestimulante do tabaco. Uma vez inalada, ela é rapidamente distribuída pela corrente sanguínea. Depois de 10 a 20 segundos, ela atravessa a barreira hematoencefálica, e atinge o cérebro, onde se liga ao seu alvo, os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), que participam da sinalização colinérgica nas camadas do córtex (GORIOUNOVA; MANSVELDER, 2012).

Estudos anteriores têm demonstrado que a frequência das ondas cerebrais (delta, teta, alfa, beta e gama) pode ser usada para descrever alguns dos efeitos relacionados ao uso e à abstinência da nicotina, uma vez que esses parâmetros podem refletir o estado funcional do encéfalo durante períodos de sono e vigília. Tais oscilações neuronais estão relacionadas entre si, e acredita-se que desempenham um papel importante nos processos cognitivos como memória, atenção e consciência (MANSO, 2012).

Sabe-se que o efeito imediato da nicotina e seus metabólitos produz um perfil de “excitação” ou “ativação” do padrão de ondas cerebrais no mapeamento eletroencefalográfico (DOMINO *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2014). Por outro lado, há certa escassez de informações quanto a esse perfil durante os períodos de abstinência ao cigarro - o que, da mesma forma, também pode contribuir para a descrição das alterações causadas pela nicotina a nível de encéfalo.

Desta forma, neste trabalho descrevemos as alterações eletrocorticográficas presentes em ratos Wistar durante a ação imediata da nicotina e também os efeitos da abstinência dessa substância.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Caracterizar as alterações eletrofisiológicas presentes no encéfalo de animais em abstinência da nicotina.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Realizar o registro eletrocorticográfico dos animais em abstinência;
- Caracterizar as oscilações cerebrais e registrar suas possíveis alterações;
- Descrever como a nicotina influencia a eletrofisiologia do encéfalo sob efeito da droga.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 A nicotina e seu mecanismo de ação**

A nicotina é uma droga psicoativa incorporada comumente através do tabaco. Durante a queima do cigarro, a substância é volatilizada pela combustão, sendo absorvida pela pele, vias aéreas e mucosas orais de maneira veloz e, ao chegar na corrente sanguínea, espalha-se pelos tecidos do corpo, atingindo o cérebro entre 10 e 19 segundos (CUNHA *et al.*, 2007).

A nicotina é um alcalóide primário, cujas ações farmacológicas são em geral difíceis de mensurar, pois agem concomitantemente sobre diversos sistemas efetores, com ações estimulantes e depressoras sucessivas e doses dependentes. As atuações da nicotina se dão fundamentalmente por meio do sistema nervoso autônomo, uma vez que opera nos gânglios autônomos, na medula adrenal, na junção neuromuscular e no sistema nervoso central, ligando-se a receptores colinérgicos e estimulando a produção de diferentes neurotransmissores, tais como dopamina, norefedrina, serotonina, acetilcolina, vasopressina e betaendorfina (MILLER *et al.*, 2010). Após o estímulo colinérgico inicial, ocorre uma resposta bifásica, seguida de discordância resultando das doses empregadas. Pequenas quantidades de nicotina atuam nos gânglios do sistema nervoso autônomo, inicialmente como estímulo à neurotransmissão e, em seguida, como depressor (FRANKEN; MARTINEZ; SASSO, 1980). A utilização de altas doses de nicotina tem acelerado o momentâneo efeito estimulante, subsequente a um efeito depressor duradouro.

A respeito do sistema nervoso central, a nicotina atua por meio de variadas vias neuroquímicas e diferentes receptores. Disponibiliza acetilcolina, noradrenalina, vasopressina e beta-endorfinas, e da mesma forma impede a liberação de substância P e hormônio estimulante alfa-melanocítico. Os efeitos sobre a serotonina dependem da via de administração e do local do cérebro visualizado. A nicotina, semelhante a outras drogas que causam dependência, ativa o sistema dopaminérgico mesolímbico. Essas ações potencializam o estado de atenção e sensação de bem-estar, elevam a capacidade de memória e provocam dependência. Em doses elevadas, observam-se tremores de extremidades e até convulsão (PIPER *et al.*, 2004).

#### **3.2 Ondas cerebrais**

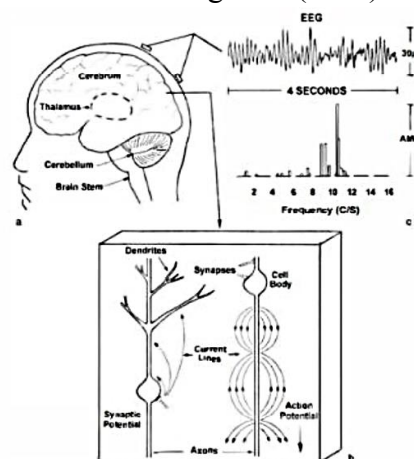
O cérebro tem como função principal comandar o corpo, ele faz isso por meio de estímulos elétricos que enviam e recebem informações através dos neurônios.

Os neurônios são estruturas que têm funções específicas dentro do organismo, podendo sofrer estímulos provenientes do meio externo ou até mesmo advindos do próprio organismo, ocorrendo assim a transmissão de informações para o sistema nervoso central e conseqüentemente a resposta ao estímulo recebido. Os neurônios continuamente disparam impulsos elétricos para gerar e receber informações através das sinapses, nas quais há a passagem de informações no sistema nervoso (CAIMAR; LOPES, 2020; GUERRA, 2009). Esses sinais elétricos produzem ondas cerebrais, as quais podem ser transformadas em formas eletromagnéticas e decodificadas por meio de um exame chamado eletroencefalograma (EEG).

O EEG reflete a atividade elétrica do cérebro por meio da colocação de vários eletrodos no couro cabeludo, como mostra a Figura 1. O EEG é amplamente utilizado para avaliação diagnóstica de vários distúrbios cerebrais, tais como a determinação do tipo e localização da atividade observada durante uma crise epiléptica ou para o estudo de distúrbios do sono. A atividade cerebral também pode ser monitorada durante uma cirurgia, utilizando para isso eletrodos invasivos e, nesse caso, recebe o nome de eletrocorticograma (ECoG) (SÖRNMO; LAGUNA, 2005).

O eletroencefalograma ou eletrocorticograma é classificado conforme a frequência das ondas, sua amplitude, suas formas e conforme o posicionamento com que os eletrodos são colocados no couro cabeludo, podendo estas ondas variar de 0,1 a 100 hertz (Hz). As ondas são medidas em ciclos por segundo ou em Hz, mudando de acordo com as sinapses ou atividades elétricas que o cérebro emite, relacionando estas com estados de alerta, sonhos, sono, meditação, ansiedade, raiva, entre outras (MUNIAN *et al.*, 2014).

Figura 1 – Aquisição do sinal de eletroencefalograma (EEG).



Legenda: (a) Representa o cérebro humano com dois eletrodos dispostos em regiões distintas; (b) Região do córtex cerebral, exemplificando a transmissão sináptica; (c) Exemplo do sinal EEG e seu espectro no domínio da frequência.

Fonte: NUNEZ; SRINIVASAN, 2006, p. 5.

### 3.2.1 Ondas delta

Seguindo a ordem crescente de frequência, o ritmo correspondente às mais baixas frequências é denominado ritmo delta. Característicos dos estágios do sono profundo, consciência, recuperação ou cura, variam na faixa 0,5 a 3,5 Hz (FREEMAN; QUIAN QUIROGA, 2013) e amplitude de onda média igual a 100  $\mu$ V.

Os fatores como localização, ritmicidade e morfologia influenciam na análise desse ritmo, que pode ter características normais, como ocorre no sono de ondas lentas, ou características patológicas, como acontece na presença de tumores cerebrais. Para que as ondas delta apareçam, alguns mecanismos sincronizadores podem ocorrer no sistema neuronal cortical, sugerindo que o córtex é desresponsabilizado de exercer atividades de ativação do tálamo e de outros centros inferiores (HALL, 2017).

### 3.2.2 Ondas teta

Os ritmos denominados teta encontram-se na faixa de frequência que compreende de 3,5 a 7,5 Hz. Tais ondas podem ser observadas em determinadas fases do sono e estão relacionadas à criação e memória (SÖRNMO; LAGUNA, 2005). Além disso, desempenham importante papel na infância, porém quando presentes no adulto acordado pode ser considerada anormal e relacionada a distúrbios cerebrais (FREEMAN; QUIAN QUIROGA, 2013; MUNIAN *et al.*, 2014). Outra associação que pode ser feita a esse ritmo é o seu surgimento durante momentos de desapontamento ou frustração do indivíduo (HALL, 2017).

### 3.2.3 Ondas alfa

Os ritmos alfa são dispostos na faixa de frequência entre 7,5 a 12,5 Hz, apresentando maiores amplitudes nas regiões occipitais do córtex cerebral (FREEMAN; QUIAN QUIROGA, 2013; SÖRNMO; LAGUNA, 2005). Aparecem de forma espontânea em indivíduos com olhos fechados e em estados relaxados, meditativos, porém acordados. Para que essas ondas ocorram, deve haver conexão entre o tálamo e o córtex cerebral, sendo resultantes das oscilações espontâneas do feedback existente no sistema tálamo-cortical. Essas oscilações são as possíveis responsáveis pela periodicidade desse ritmo (HALL, 2017).

### 3.2.4 Ondas beta

Entre as frequências de valores entre 12,5Hz a 30Hz estão os ritmos beta, visualizados principalmente em atividades cognitivas como cálculos matemáticos ou em situações de ativação do córtex cerebral, como raciocínio, compreensão e atenção (FONTOURA, 2017; FREEMAN; QUIAN QUIROGA, 2013; ISMAIL *et al.*, 2016; PASRI, 2016).

Apresentam amplitude menor quando comparados ao ritmo alfa e são evidenciadas principalmente nas regiões centrais e frontais do couro cabeludo (FREEMAN; QUIAN QUIROGA, 2013; SÖRNMO; LAGUNA, 2005).

### 3.2.5 Ondas gama

O ritmo gama possui a maior faixa de frequência e está relacionado a uma alta ativação do cérebro em funções motoras, trabalho simultâneo e outras tarefas múltiplas (MUNIAN *et al.*, 2014).

Os ritmos gama, que estão relacionados à estados de processamento da informação no córtex cerebral, estão presentes na faixa de 30 a 80 Hz (FREEMAN; QUIAN QUIROGA, 2013). Alguns estudos relacionam esse ritmo com diferentes processos cognitivos como audição, percepção visual, percepção olfativa e também com a atenção.

## 3.3 Ação e abstinência da nicotina nas ondas cerebrais

Pesquisas anteriores sugerem que o ato de fumar produz uma ativação no eletroencefalograma (EEG). Em outras palavras, consumir um ou dois cigarros causa uma diminuição nas bandas delta (1-4 Hz) e teta (4-8 Hz), um aumento na banda beta (14-30 Hz), um aumento ou diminuição na banda alfa (8 -13 Hz) (DOMINO *et al.*, 2009). Por esta razão, sugere-se que a mudança dos padrões neurofisiológicos das ondas cerebrais após o consumo da nicotina pode ser usada para explicar efeitos do tabagismo, tais como as mudanças de comportamento e o próprio vício.

Por outro lado, há certa escassez de informações quanto ao perfil eletroencefalográfico durante os períodos de abstinência ao cigarro - o que, da mesma forma, também pode contribuir para a descrição das alterações causadas pela nicotina a nível de encéfalo.

Entende-se que sintomas físicos e afetivos da abstinência à nicotina - como déficits nos processos cognitivos básicos e funções executivas (JIA, 2011), além de distúrbios do sono - são uma consequência persistente da cessação do tabagismo. Por isso, para evitar a angústia e o desgaste, muitos indivíduos reiniciam o hábito de fumar (CABRAL *et al.*, 2021). Há estudos que acreditam que a diminuição na frequência alfa e aumento na frequência teta, durante o

período abstinente, estão relacionados ao aumento da vontade de fumar, diminuição da excitação e piora do humor (GILBERTSON, 2011).

No entanto, os padrões das ondas cerebrais durante a abstinência nunca foram realmente estabelecidos e/ou interpretados anteriormente na literatura. Essa descrição pode auxiliar na descoberta e/ou desenvolvimento de estratégias para o combate ou tabagismo e para o tratamento de fumantes e ex-fumantes.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar adultos machos pesando entre 180 e 200 gramas (g), totalizando 36 animais. Estes foram obtidos do Biotério Central da Universidade Federal do Pará e acondicionados individualmente no Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais. Os animais receberam água e alimentação *ad libitum*, sendo mantidos em ambiente com temperatura regulada (25-28 °C), e ciclo claro-escuro de 12 horas. A pesquisa foi regida segundo os preceitos da legislação nacional para utilização e criação de animais para experimentação e os Princípios Éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), após o projeto de pesquisa ter recebido a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Uso de Animais da UFPA (CEUA nº 3123260522 / ID 001941).

### 4.2 Substâncias químicas

Para a realização do trabalho foram utilizadas as seguintes substâncias químicas: anestésico cloridrato de cetamina, obtido do Laboratório Köing (Santana de Parnaíba, SP, Brasil); cloridrato de xilazina que foi obtido do laboratório Vallée (Montes Claros, MG, Brasil), e o anestésico local lidocaína, obtido pelo laboratório Hipolabor (Sabará, MG, Brasil), que foram utilizados para a implantação dos eletrodos. Nicotina (Sigma) em pó na forma de cristal e solução fisiológica 0,9. As aplicações de nicotina foram intraperitoneais (i.p.)

### 4.3 Delineamento experimental

Os animais foram divididos de forma aleatória nos seguintes grupos:

- a) Grupo controle (n=9);
- b) Grupo nicotina (grupo tratado com nicotina 1mg/kg via i.p.) (n=9);
- c) Grupo tratado com nicotina (1 mg/ml) na dose de 1 mg/kg i.p. por 14 dias, com abstinência de 24 horas (n=9);
- d) Grupo tratado com nicotina (1 mg/ml) na dose de 1 mg/kg i.p. por 14 dias com abstinência de 48 horas (n=9).

Os grupos que receberam nicotina durante 14 dias e tiveram abstinência de 24 e 48 horas tiveram dois registros eletrocorticográficos realizados, um durante o período de abstinência e

outros 15 minutos após a aplicação de 1 mg/kg i.p. de nicotina. Todos os registros tiveram duração de dois minutos.

#### **4.4 Eletrofisiologia**

##### **4.4.1 Eletrocorticograma**

O implante dos eletrodos para aquisição do eletrocorticograma foi realizado nas coordenadas bregma -0,96 e 1 mm para lateral de cada hemisfério, representado pelo córtex motor (Paxios 2005). No quinto dia após a cirurgia, os eletrodos foram conectados a um sistema de aquisição de dados, composto por um amplificador de alta impedância (Grass Technologies, P511), monitorado por um osciloscópio (Protek, 6510). Os dados foram continuamente digitalizados em uma taxa de 1 KHz por um computador equipado com uma placa de aquisição de dados (National Instruments, Austin, TX), os dados foram armazenados em disco rígido e processados através de um software especializado (LabVIEW express). O eletrodo de registro localizado no lado direito do hemisfério, e do lado esquerdo o eletrodo de referência. Todo o experimento foi executado dentro da gaiola de Faraday.

##### **4.4.2 Análise dos dados eletrofisiológicos**

Para as análises dos sinais adquiridos, uma ferramenta foi construída usando a linguagem de programação Python versão 2.7. As bibliotecas Numpy e Scipy foram usadas para o processamento matemático e a biblioteca Matplotlib para os gráficos. A interface gráfica foi desenvolvida utilizando a biblioteca PyQt4. Os gráficos de amplitude demonstram a diferença de potencial entre os eletrodos de referência e de registro. Nos sinais, foram observadas 1000 amostras por segundo. Os espectrogramas foram calculados usando uma janela de Hamming com 256 pontos (256/1000 segundos), cada quadro foi gerado com uma sobreposição de 128 pontos por janela. Para cada quadro, a densidade de potência espectral (PSD) foi calculada pelo método periodograma média de Welch. O histograma de frequência foi gerado pelo primeiro cálculo do PSD do sinal usando a janela de Hamming com 256 pontos, sem sobreposição, com o PSD, resultando um histograma construído com caixas de 1 Hz. Para analisar a diferença entre os experimentos, um gráfico com a média e desvio padrão de PSD de vários experimentos foi construído, cada onda do gráfico foi gerada a partir de um conjunto de testes, onde o PSD foi gerado e calculado a média e o desvio padrão de cada grupo, para o cálculo da janela PSD Hamming foram usados 256 pontos sem sobreposição.

A análise dos registros foi feita até 40 Hz, e as bandas foram analisadas de acordo com Jalilifar *et al.* (2017) e Hamoy *et al.* (2018), que corresponde a: delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-28 Hz) e gama (28-40 Hz).

#### 4.4.3 Análise estatística

Os dados foram analisados por meio de comparação entre médias, foi aplicada a análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, foi considerado um nível de significância \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  e \*\*\*  $p < 0.001$ . Os dados foram analisados pelo software GraphPad Prism ®5.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 A abstinência da nicotina altera os registros electrocorticográficos em ratos

Durante o experimento, os animais tratados com nicotina não mostraram alterações comportamentais e mantiveram sua ingestão de comida e água semelhante aos grupos controle e veículo (dados não mostrados). Os registros de ECoG do grupo de controle apresentaram amplitude abaixo de 0.1 mV (Figura 2A, esquerda), conforme demonstrado na amplificação de 1 segundo (Figura 2A, centro) com espectrograma mostrou a maior intensidade de energia abaixo de 10 Hz (Figura 2A, direita).

Os registros electrocorticográfico para o grupo que recebeu nicotina de forma aguda apresentaram maior amplitude no registro, com variação de 0.2 mV (Figura 2B, direita), como demonstrado na amplificação do registro (Figura 2B, centro), o espectrograma demonstra aumento da intensidade de energia abaixo de 25 Hz (Figura 2B, direita).

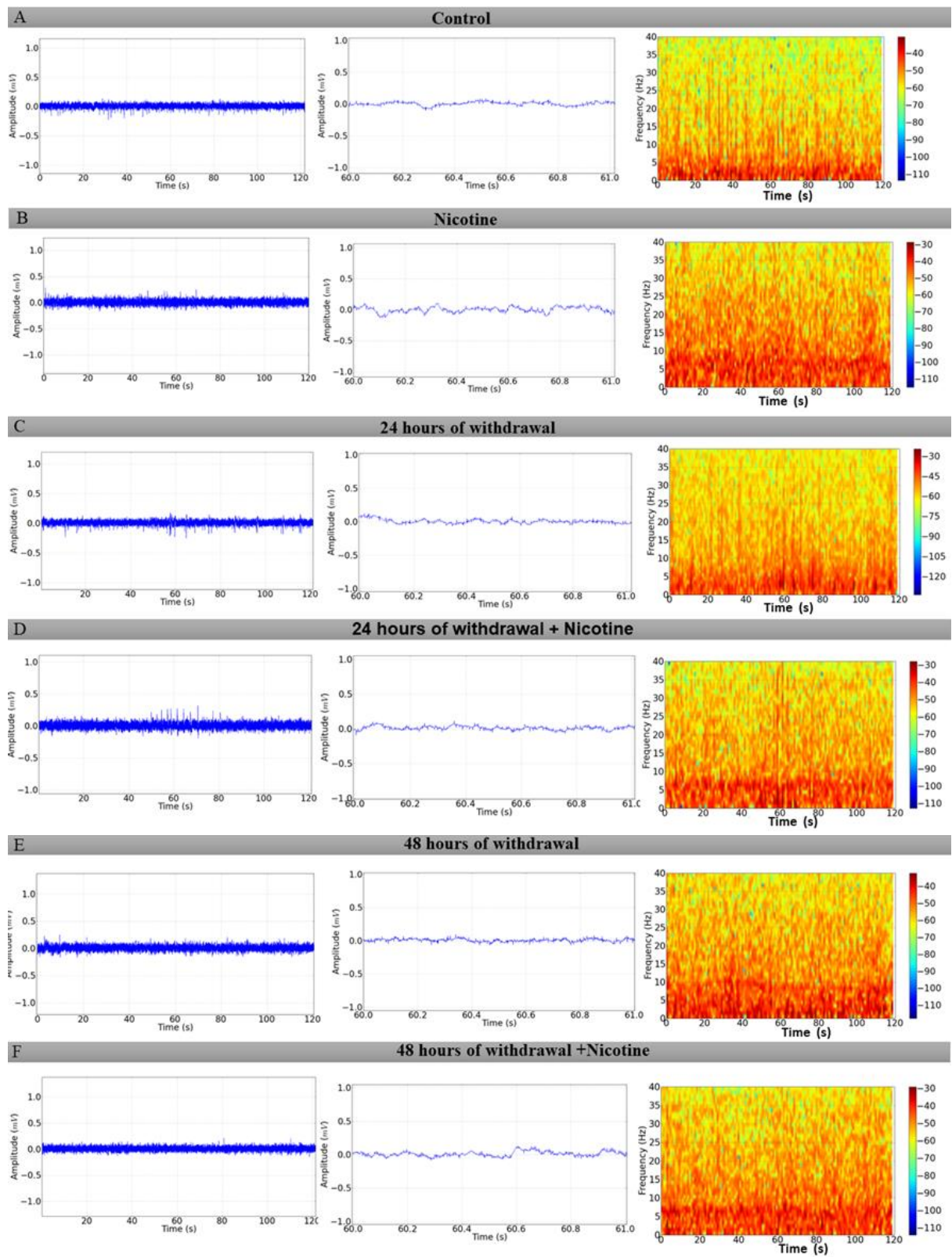
O grupo tratado por 14 dias com a nicotina e submetido a abstinência de 24 horas apresentou traçado com amplitude atingindo 0.1 mV (Figura 2C, esquerda), a amplificação do registro demonstra as oscilações no traçado muito próximo ao grupo controle (Figura 2C, centro), o espectrograma apresenta distribuição de potência abaixo de 10 Hz (Figura 2C direita).

O grupo tratado durante 14 dias com a nicotina e submetido a abstinência de 24 horas que recebeu reaplicação de nicotina após o primeiro registro ECoG, sendo realizado novo ECoG 15 minutos após a aplicação da nicotina, apresentou características de traçado semelhantes aos obtidos para o grupo nicotina (Figura 2D).

O grupo tratado por 14 dias com a nicotina e submetido a abstinência de 48 horas apresentou traçado com amplitude atingindo 0.1 mV (Figura 2E, esquerda), a amplificação do registro demonstra as oscilações no traçado muito próximo ao grupo controle e grupo abstinência 24 horas (Figura 2E, centro), o espectrograma apresenta distribuição de potência abaixo de 10 Hz (Figura 2E, direita).

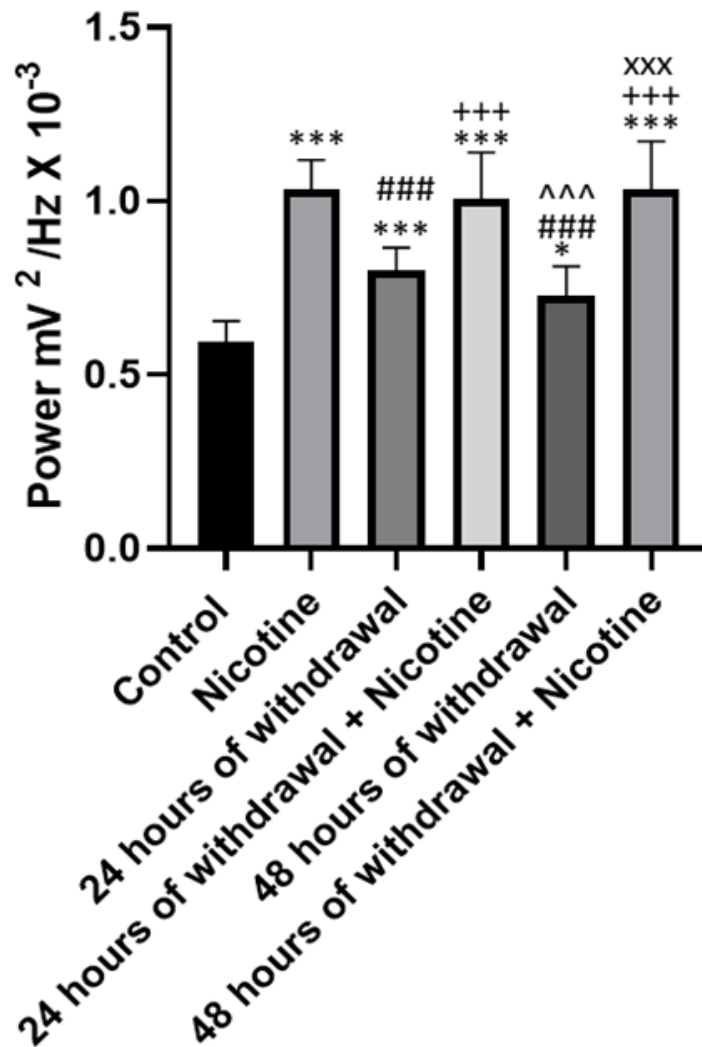
O grupo tratado por 14 dias com nicotina e submetido a abstinência de 48 horas que recebeu reaplicação de nicotina após o primeiro registro ECoG e realizou novo ECoG 15 minutos após a aplicação apresentou características de traçado com maior irregularidade com oscilações de amplitude de 0.15 mV (Figura 2F, esquerda e direita), o espectrograma demonstrou intensidade de energia acima de 10 Hz (Figura 2F direita).

Figura 2 – Demonstrativos de registros electrocorticográficos (ECoG) com duração de 2 minutos.



Legenda: (A) Traçado ECoG do grupo controle (esquerda), amplificação de 1 segundo do traçado (centro) e espectrograma de distribuição de energia (direita); (B) Traçado ECoG para o grupo nicotina (esquerda), amplificação do registro em 1 segundo (centro) e respectivo espectrograma com distribuição de potência nas frequências até 40 Hz (direita); (C) Traçado ECoG para o grupo que recebeu durante 14 dias tratamento com nicotina e mantido em abstinência por um período de 24 horas (esquerda), amplificação do registro em 1 segundo (centro) e espectrograma (direita); (D) Traçado ECoG para o grupo tratado durante 14 dias com nicotina mantido em abstinência em 24 horas que recebeu nova dose de nicotina 1mg/kg i.p. (esquerda), amplificação de 1 segundo (centro) e espectrograma de distribuição de energia nas frequências até 40 Hz (direita); (E) Registro ECoG para o grupo tratado com nicotina durante 14 dias e mantido em abstinência por 48 horas (esquerda), amplificação (centro) e espectrograma (direito); (F) Registro ECoG do grupo tratado com nicotina durante 14 dias submetido a 48 horas de abstinência que recebeu nova dose de nicotina 1 mg/kg i.p. (esquerda), amplificação do registro (centro), espectrograma de distribuição de energia (direita).

Figura 3 – Gráfico de distribuição de potência linear entre os grupos com frequência de até 40 Hz.

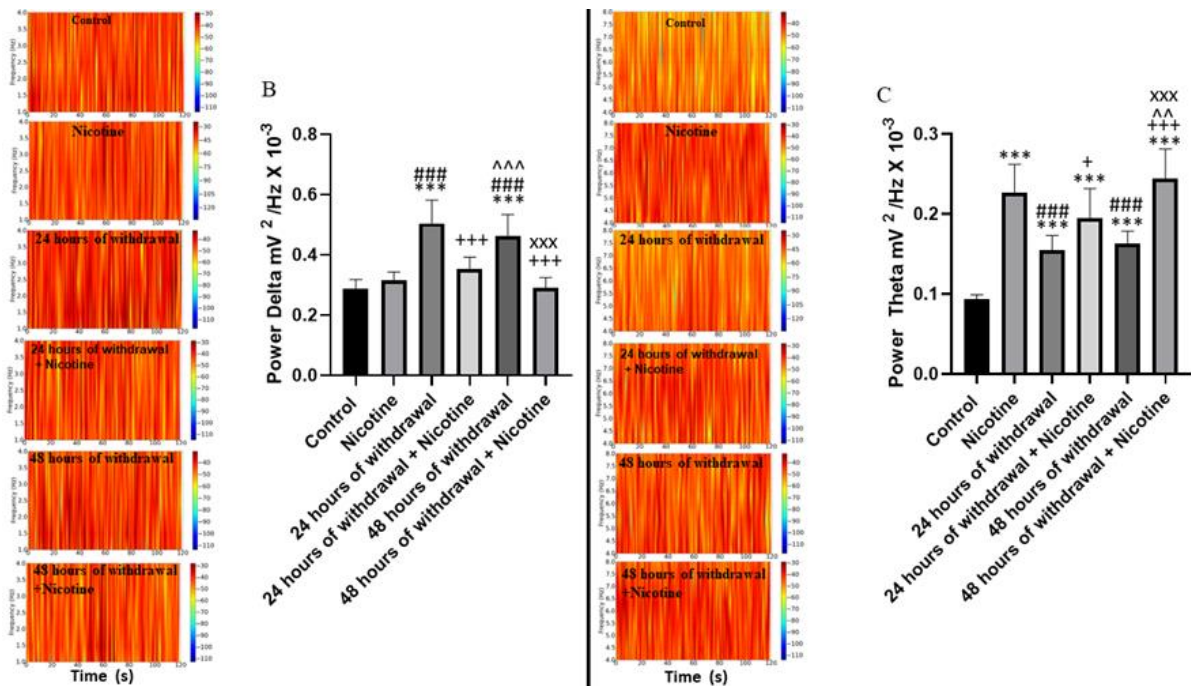


Legenda: (#) indica diferença estatística para o grupo nicotina; (+) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 24 horas; (^) indica diferença estatística para o grupo abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina; (x) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 48 horas (Após ANOVA seguida de Tukey, \*  $p < 0.05$ ; \*\*;  $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ;  $n = 9$ ).

Variação significativa entre os grupos controle ( $0.5905 \pm 0.05835 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) e nicotina ( $1.035 \pm 0.08384 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) foi encontrada na análise da distribuição das frequências lineares de até 40 Hz ( $p < 0,001$ ). Durante a abstinência de nicotina por 24 horas, a média de potência observada no registro foi de  $0.7992 \pm 0.06636 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , havendo diferença estatística para os grupos controle e nicotina ( $p < 0,001$ ). O grupo tratado durante 14 dias com abstinência de 24 horas e que recebeu reaplicação de nicotina apresentou média de  $1.005 \pm 0.1338 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , diferindo estatisticamente do grupo controle e do grupo de abstinência de 24 horas ( $p < 0,001$ ). O grupo com 14 dias de tratamento e abstinência de 48 horas ( $0.7264 \pm 0.08494 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para o grupo nicotina, para o grupo abstinência 24 horas que reaplicou nicotina ( $p < 0,001$ ) e para o grupo controle ( $p < 0,05$ ). Para o grupo de abstinência de 48 horas após reaplicação de nicotina a média foi de  $1.032 \pm 0.1396 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , diferindo significativamente dos grupos controle, abstinência 24 horas e abstinência 48 horas ( $p < 0,001$ ) (Figura 3).

Para as oscilações em delta (1-4 Hz), não houve diferença estatística ( $p = 0,0675$ ) entre os grupos controle ( $0.2886 \pm 0.02947 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) e nicotina ( $0.3153 \pm 0.02819 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ). O grupo sob abstinência 24 horas apresentou média  $0.5046 \pm 0.07709 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , diferindo dos grupos controle e nicotina ( $p < 0,001$ ). Grupo com abstinência a nicotina 24 horas seguida de reaplicação de nicotina apresentou média  $0.3633 \pm 0.03874 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , diferindo do grupo abstinência 24 horas ( $p < 0,001$ ). Para o grupo com abstinência de 48 horas, a média foi de  $0.4627 \pm 0.07191 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , diferindo dos grupos controle, nicotina e abstinência 24 horas com reaplicação de nicotina ( $p < 0,001$ ). O grupo com abstinência 48 horas com reaplicação de nicotina ( $0.2904 \pm 0.03451 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para os grupos de abstinência de 24 e de 48 horas ( $p < 0,001$ ) (Figura 4A).

Figura 4 – Espectrogramas representativos de intensidade de potência em oscilações delta para cada grupo (esquerda) e gráfico de distribuição de potência linear entre os grupos com frequência em delta (1-4 Hz)



Legenda: (A) Espectrogramas representativos da distribuição de potência para cada grupo nas oscilações em teta (esquerda), média de distribuição de potência na frequência em teta (4-8 Hz); (B) (\*) indica diferença estatística para o grupo controle; (#) indica diferença estatística para o grupo nicotina; (+) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 24 horas; (^) indica diferença estatística para o grupo abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina; (x) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 48 horas (Após ANOVA seguida de Tukey, \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ,  $n=9$ ).

Para oscilações em teta (4-8 Hz), a média para o grupo controle foi de  $0.09389 \pm 0.005302 mV^2 / Hz \times 10^{-3}$  e demonstrou diferença estatística em relação ao grupo nicotina ( $0.2264 \pm 0.03563 mV^2 / Hz \times 10^{-3}$ ) ( $p < 0.001$ ). O grupo com 24 horas de abstinência de nicotina ( $0.1547 \pm 0.01874 mV^2 / Hz \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para os grupos controle e nicotina ( $p < 0.001$ ). O grupo com 24 horas de abstinência e reaplicação de nicotina apresentou média de  $0,1948 \pm 0,03718 mV^2 / Hz \times 10^{-3}$  e apresentou diferença em relação aos grupos controle ( $p < 0.001$ ) e abstinência durante 24 horas ( $p < 0.05$ ). O grupo de abstinência 48 horas ( $0.1632 \pm 0.01549 mV^2 / Hz \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para os grupos controle e nicotina ( $p < 0.001$ ). O grupo de abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina ( $0.2446 \pm 0.03687 mV^2 / Hz \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para os grupos controle, abstinência 24 horas, abstinência 48 horas ( $p < 0.001$ ) e para o grupo abstinência 24 horas com reaplicação de nicotina ( $p < 0.01$ ) (Figura 4B).

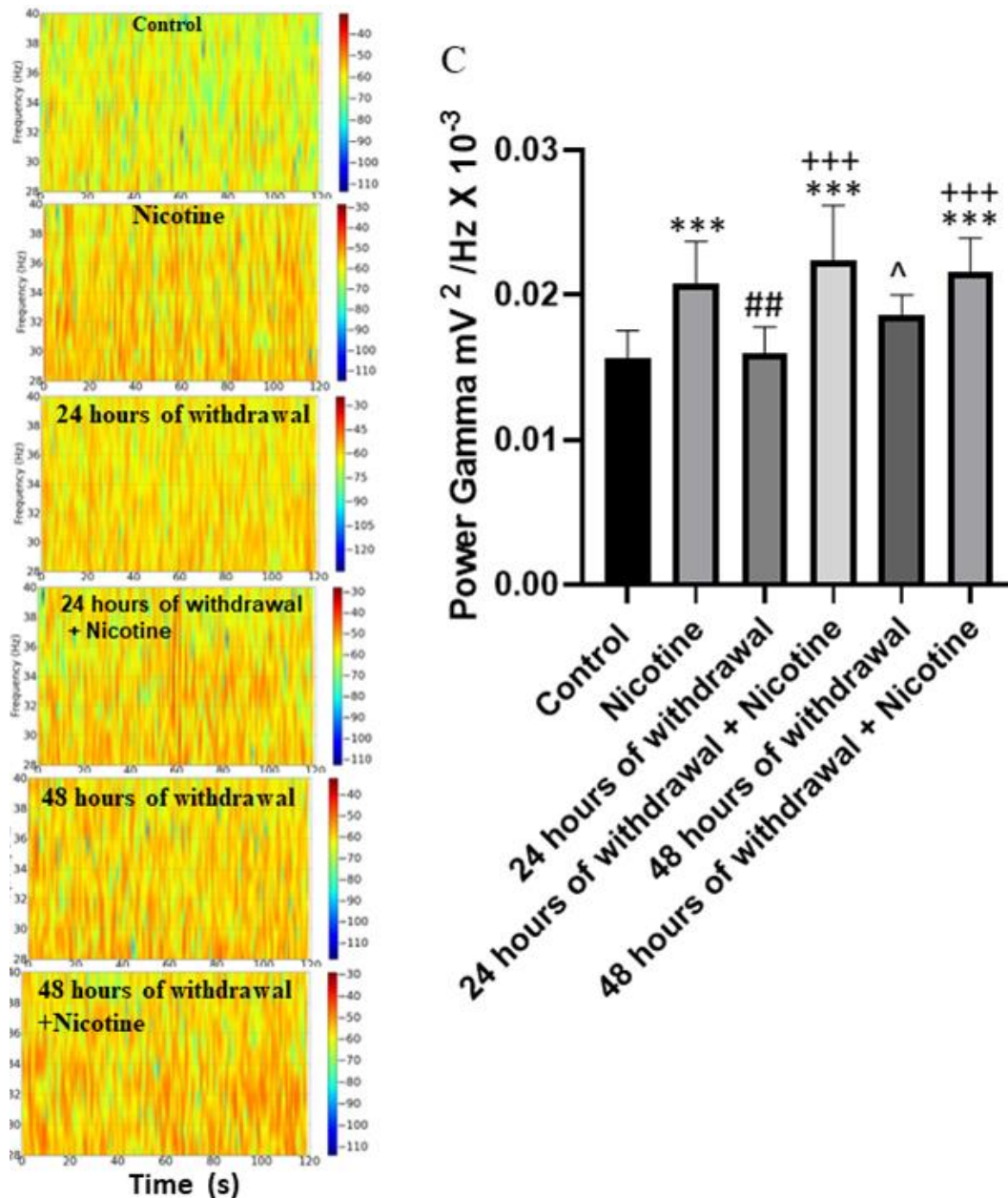


para o grupo controle; (#) indica diferença estatística para o grupo nicotina; (+) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 24 horas; (^) indica diferença estatística para o grupo abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina; (x) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 48 horas (Após ANOVA seguida de Tukey, \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ;  $n=9$ ).

Para oscilações em beta (12-28 Hz), a média para o grupo controle foi de  $0.05367 \pm 0.003660 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$  e diferiu estatisticamente do grupo nicotina ( $0.1156 \pm 0.007982 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) ( $p < 0.001$ ). O grupo com 24 horas de abstinência ( $0.05977 \pm 0.007635 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística em relação aos grupos controle e nicotina ( $p < 0.001$ ). O grupo com 24 horas de abstinência com reaplicação de nicotina apresentou média de  $0,09927 \pm 0,009556 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$  e diferiu do grupo controle, do grupo abstinência 24 horas ( $p < 0.001$ ) e do grupo nicotina ( $p < 0.01$ ). O grupo de abstinência 48 horas ( $0.07667 \pm 0.01102 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para os grupos controle, nicotina, abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina ( $p < 0.001$ ), além de diferir também do grupo abstinência 24 horas ( $p < 0.01$ ). O grupo de abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina ( $0.1083 \pm 0.01335 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para os grupos controle, abstinência 24 horas e abstinência 48 horas ( $p < 0.001$ ) (Figura 5B).

Para as oscilações em gama, houve variação significativa entre os grupos controle ( $0.01570 \pm 0.001831 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) e nicotina ( $0.02074 \pm 0.002941 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) ( $p < 0,001$ ). Durante a abstinência de nicotina por 24 horas, a média de potência observada no registro foi de  $0.01601 \pm 0.001769 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , havendo diferença estatística para o grupo nicotina ( $p < 0.01$ ). O grupo com abstinência de 24 horas com reaplicação de nicotina teve média de  $0.02239 \pm 0.003794 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ , diferindo estatisticamente do grupo controle e do grupo abstinência de 24 horas ( $p < 0.001$ ). O grupo abstinência de 48 horas ( $0.01864 \pm 0.001375 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$ ) apresentou diferença estatística para o grupo abstinência 24 horas com reaplicação de nicotina ( $p < 0.05$ ). Para o grupo abstinência 48 horas após reaplicação de nicotina, a média foi de  $0.02154 \pm 0.002383 \text{ mV}^2 / \text{Hz} \times 10^{-3}$  e teve diferença estatística em relação aos grupos controle e abstinência 24 horas ( $p < 0.001$ ) (Figura 6).

Figura 6 – Espectogramas representativos de intensidade de potência em oscilações gama para cada grupo (esquerda) e gráfico de distribuição de potência linear entre os grupos com frequência em gama (28-40 Hz).



Legenda: (\*) indica diferença estatística para o grupo controle; (#) indica diferença estatística para o grupo nicotina; (+) indica diferença estatística para o grupo com abstinência 24 horas; (^) indica diferença estatística para o grupo abstinência 24 horas e reaplicação de nicotina (Após ANOVA seguida de Tukey, \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001; n=9).

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, os registros do ECoG foram empregados para descrever as alterações eletrofisiológicas das ondas cerebrais (delta, teta, alfa, beta e gama) observadas em ratos após a administração aguda de nicotina, durante um período de abstinência de 24 e 48 horas e após nova aplicação do estimulante em ambos os grupos abstinentes. Comparado a estudos anteriores que investigaram os efeitos nicotínicos nas vias cerebrais, este estudo se propõe a observar diretamente os achados eletrocorticográficos, isto é, foi realizado um procedimento de ligar eletrodos diretamente a um cérebro animal exposto cirurgicamente.

É válido ressaltar que os efeitos do tabagismo dependem parcialmente do intervalo de tempo ou grau de abstinência desde o último cigarro fumado (BEAVER *et al.*, 2011). Uma das explicações para essas alterações comportamentais pode se encontrar na modulação neurofisiológica mediada pelas ondas cerebrais.

A revisão de estudos qualitativos anteriores sobre os efeitos do tabagismo no EEG sugere que o efeito imediato do tabagismo produz um perfil de ativação cortical. Dessa forma, fumar um ou dois cigarros causaria uma diminuição nas bandas delta (1-4 Hz) e teta (4-8 Hz), um aumento na banda beta (14-30 Hz), um aumento ou diminuição na banda alfa (8 –13 Hz) e uma mudança para uma frequência alfa dominante mais alta (DOMINO *et al.*, 2009).

No presente estudo, o grupo de ratos nunca previamente sensibilizados que receberam nicotina via intraperitoneal de forma aguda demonstrou um aumento da amplitude de todas as ondas cerebrais, diferindo dos resultados encontrados em estudos anteriores. Porém, da mesma forma, a nicotina ou alguns de seus metabólitos afeta direta e/ou indiretamente as vias envolvidas na geração desses ritmos. Essas alterações da sincronia neural fisiológica, somadas com as que descreveremos a seguir, podem refletir alguns dos fatores de risco para uso e dependência de nicotina ou, ainda, os efeitos do seu uso crônico (RASS; AHN; O'DONNELL, 2016). Ao analisarmos a Figura 2, percebemos uma grande variação no espectro de potência dessas alterações.

Em adultos saudáveis, o aumento da banda delta é normalmente observada nos estágios mais profundos do sono (também chamado sono de ondas lentas ou sono “REM”) e, quando aumentada no cérebro em vigília, pode indicar alterações do grau de consciência e de memória (GASPARD *et al.*, 2013; MANSO, 2012). O grupo de ratos que permaneceu 24 horas em abstinência após a administração da nicotina apresentou aumento de cerca de 50% na potência das oscilações cerebrais delta em relação ao controle (Figura 4). No entanto, após reaplicação da nicotina nos ratos abstinentes, houve redução estatística das ondas delta, aproximando-se

novamente do comportamento habitual. Isso pode ser uma das explicações para estudos que sugerem que, após o uso de chiclete de nicotina, fumantes abstinentes apresentam desempenho significativamente melhor em testes de cognição e memória, já que a sinalização colinérgica através dos receptores nicotínicos parece modular a cognição e o estado de consciência e alerta (ERNST *et al.*, 2001).

A banda teta desempenha um papel importante na formação e recuperação de alguns tipos de memória, frequentemente observada no contexto exploratório e na aprendizagem (MYERS *et al.*, 2013). No grupo de ratos que recebeu nicotina de forma aguda, há aumento de 140% na potência das ondas teta. Sabe-se que a nicotina geralmente melhora a função da memória verbal e aprendizagem. No entanto, no grupo de ratos abstinentes, há redução gradual das ondas, sendo decréscimos de memória e aprendizagem uma queixa clínica frequente em indivíduos dependentes de tabaco (GILBERTSON *et al.*, 2011).

No grupo de ratos que recebeu a nicotina aguda, houve aumento da amplitude das ondas alfa, beta e gama, o que pode levar a uma melhora da memória de trabalho (GRUNDEY *et al.*, 2015), das interações sociais (LEONARD; MEXAL; FREEDMAN, 2007) e da memória (DZIEWCZAPOLSKI *et al.*, 2009). As ondas alfa particularmente se relacionam com o processamento cognitivo de informações, e estão elevadas em situações de ganhos de atenção (CABRAL *et al.*, 2012). Nos ratos que receberam nicotina de forma aguda, a frequência das ondas cerebrais alfa aumentaram em cerca de 240%, a maior taxa observada durante o estudo, o que corrobora pesquisas anteriores que sugerem que a nicotina tem grandes efeitos nesse espectro. Sabe-se que a nicotina melhora o desempenho em algumas tarefas cognitivas, mas não em todas. A atenção seletiva demonstra melhorar após a administração aguda de nicotina em alguns estudos. Dessa forma, o aumento considerável da emissão de ondas alfa pode estar associado a esse fenômeno neurofisiológico.

Nos ratos abstinentes, a emissão de frequências alfa diminuiu cerca da metade. Pesquisas anteriores demonstram que diminuições nas frequências alfa durante a abstinência de fumar estão associadas com aumento da vontade de fumar, diminuição da excitação e piora do humor (DOMINO *et al.*, 2009). Entretanto, após reposição de nicotina, as ondas alfa voltaram a aumentar, mostrando que a reposição desse componente pode, de fato, auxiliar a cognição e a atenção farmacologicamente moduladas diretamente após a cessação do tabagismo em indivíduos que desejam parar de fumar, por exemplo (BEAVER *et al.*, 2011).

As oscilações beta são um forte preditor do desempenho perceptivo e motor, e têm relação com estados de alerta, foco e pensamento ativo (SHERMAN *et al.*, 2016). Embora a frequência dessas ondas tenha aumentado após a administração de nicotina, suas emissões caem

em mais de 70% após nos ratos abstinentes. Já as ondas cerebrais gama – que aumentam durante o uso da memória e em processos de aprendizagem, além de participar da comunicação neural durante a transferência de informações do mundo exterior para o encéfalo (JIA; KOHN, 2011) –, reduziram cerca de 20%, uma taxa menos expressiva que as demais ondas, nos grupos de ratos em abstinência.

## 7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou as principais alterações eletrofisiológicas observados no sistema nervoso central, tanto após a injeção intraperitoneal de nicotina, quanto durante a abstinência. As alterações eletrocorticográficas descritas corroboram com a teoria que os efeitos agudos negativos da abstinência podem estar relacionados com as ondas cerebrais. Observou-se, durante o período abstinente de 24 e 48 horas após a ingestão, aumento do espectro delta, acompanhado de quedas gradativas das faixas teta, alfa, beta e gama. Esse perfil está de fato associado a perdas do desempenho cognitivo, mental, físico e social. A descrição de alterações quantitativas realizadas nesse espectro eletrofisiológico é de interesse para estudos futuros destinados a desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento do vício em cigarros.

## REFERÊNCIAS

- BEAVER, John D *et al.* The Effects of Nicotine Replacement on Cognitive Brain Activity During Smoking Withdrawal Studied with Simultaneous fMRI/EEG. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 9, p. 1792–1800, ago. 2011.
- CABRAL, Diego Arthur Castro *et al.* Characterization of electrocorticographic, electromyographic and electrocardiographic recordings after the use of caffeine in Wistar rats. *Einstein*, v. 19, p. eAO6417, 2012.
- CAIMAR, Bruna; LOPES, Gabriel. NEUROPLASTICIDADE: UMA ANÁLISE DA NEUROCIÊNCIA. *REVISTA CIENTÍFICA COGNITIONIS*, 2020. Disponível em: <<https://unilogos.org/revista/2020/05/15/0-38087-2595-8801-37/>>. Acesso em: 8 out. 2022.
- CUNHA, Gilmar Holanda *et al.* Nicotina e tabagismo. *Revista Eletrônica Pesquisa Médica*, v. 1, n. 4, p. 1–10, out. 2007.
- DOMINO, Edward F. *et al.* Tobacco Smoking Produces Widespread Dominant Brain Wave Alpha Frequency Increases. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, v. 74, n. 3, p. 192–198, dez. 2009.
- DONG, Fang *et al.* Abnormal resting-state EEG power and impaired inhibition control in young smokers. *Neuroscience Letters*, v. 761, p. 136120, 14 set. 2021.
- DZIEWCZAPOLSKI, Gustavo *et al.* Deletion of the  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Gene Improves Cognitive Deficits and Synaptic Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 27, p. 8805–8815, 8 jul. 2009.
- ERNST, M. *et al.* Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 8, p. 4728–4733, 10 abr. 2001.
- FONTOURA, Ismael. *Tudo Sobre Neurociências Das Ondas Cerebrais - HN University*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://hipnosecomneurociencias.com/neurociencias-das-ondas-cerebrais/>>. Acesso em: 8 out. 2022. , 4 jun. 2017
- FRANKEN, RA; MARTINEZ, EE; SASSO, SW. Histoquímica da fibra muscular cardíaca de ratos jovens e senis sob a influência da nicotina. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 34, p. 289–93, 1980.
- FREEMAN, Walter J.; QUIAN QUIROGA, Rodrigo. *Imaging brain function with EEG: advanced temporal and spatial analysis of electroencephalographic signals*. New York: Springer, 2013.
- GASPARD, Nicholas *et al.* Similarity of lateralized rhythmic delta activity to periodic lateralized epileptiform discharges in critically ill patients. *JAMA neurology*, v. 70, n. 10, p. 1288–1295, out. 2013.
- GILBERTSON, Rebecca *et al.* Nicotine effects on immediate and delayed verbal memory after substance use detoxification. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v. 33, n. 6, p. 609–618, jul. 2011.

GORIOUNOVA, Natalia A.; MANSVELDER, Huibert D. Short- and Long-Term Consequences of Nicotine Exposure during Adolescence for Prefrontal Cortex Neuronal Network Function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 12, p. a012120, dez. 2012.

GRUNDEY, Jessica *et al.* Double dissociation of working memory and attentional processes in smokers and non-smokers with and without nicotine. *Psychopharmacology*, v. 232, n. 14, p. 2491–2501, jul. 2015.

GUERRA, Ramon COSENZA | Leonor. *Neurociência e Educação*. [S.l.]: Artmed Editora, 2009.

HALL, John E. *Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2017.

HAMOY, Moisés *et al.* Cunaniol-elicited seizures: Behavior characterization and electroencephalographic analyses. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 360, p. 193–200, dez. 2018.

ISMAIL, W. O. A. S. Wan *et al.* Human Emotion Detection via Brain Waves Study by Using Electroencephalogram (EEG). *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, v. 6, n. 6, p. 1005–1011, 27 dez. 2016.

JALILIFAR, Mostafa *et al.* Quantitative assessments of extracellular EEG to classify specific features of main phases of seizure acquisition based on kindling model in Rat. *Neuroscience Letters*, v. 656, p. 144–151, ago. 2017.

JIA, Xiaoxuan; KOHN, Adam. Gamma Rhythms in the Brain. *PLOS Biology*, v. 9, n. 4, p. e1001045, 12 abr. 2011.

LEONARD, Sherry; MEXAL, Sharon; FREEDMAN, Robert. Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication. *Journal of dual diagnosis*, v. 3, n. 3–4, p. 43–59, 1 nov. 2007.

MANSO, Liliana Margarida Cardoso. *O eletroencefalograma na patologia de hiperatividade-déficite de atenção*. 2012. 59 f. masterThesis – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/1200>>. Acesso em: 8 out. 2022.

MILLER, Eleanor I. *et al.* A novel validated procedure for the determination of nicotine, eight nicotine metabolites and two minor tobacco alkaloids in human plasma or urine by solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v. 878, n. 9–10, p. 725–737, 15 mar. 2010.

MORALES, Angelica M. *et al.* Cigarette Exposure, Dependence, and Craving Are Related to Insula Thickness in Young Adult Smokers. *Neuropsychopharmacology*, v. 39, n. 8, p. 1816–1822, jul. 2014.

MUNIAN, Sangeetha *et al.* *Analysis of Real Time EEG Signals*. 2014. 53 f. Mestrado (Engenharia Elétrica) – Linnæus University, Kalmar, 2014.

MYERS, C. S. *et al.* Nicotine Enhances Alerting, but not Executive, Attention in Smokers and Nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 15, n. 1, p. 277–281, 1 jan. 2013.

NUNEZ, Paul L.; SRINIVASAN, Ramesh. *ELETRIC FIELDS OF THE BRAIN: The Neurophysics of EEG*. 2. ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 2006.

PASRI, Ben. BUDDHISM AND BRAIN: BEYOND THE LIMITATION OF HUMAN BRAINWAVES BY BUDDHIST AUTOGENIC MEDITATION. *Journal Of International Buddhist Studies College (JIBSC)*, v. 2, n. 1, p. 21–33, 2016.

PIPER, Megan E. *et al.* A multiple motives approach to tobacco dependence: the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM-68). *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 72, n. 2, p. 139–154, abr. 2004.

RASS, Olga; AHN, Woo-Young; O'DONNELL, Brian F. Resting-state EEG, impulsiveness, and personality in daily and nondaily smokers. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 127, n. 1, p. 409–418, jan. 2016.

SHERMAN, Maxwell A. *et al.* Neural mechanisms of transient neocortical beta rhythms: Converging evidence from humans, computational modeling, monkeys, and mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 113, n. 33, p. E4885-4894, 16 ago. 2016.

SÖRNMO; LAGUNA, Pablo. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Burlington: Elsevier, 2005.

WANG, Kangcheng *et al.* The Neural Mechanisms Underlying the Acute Effect of Cigarette Smoking on Chronic Smokers. *PLOS ONE*, v. 9, n. 7, p. e102828, 22 jul. 2014.

WILBANKS, Haley E. *et al.* Tobacco Smoking and the Resting Maternal Brain: A Preliminary Study of Frontal EEG. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 89, n. 2, p. 115–122, 27 jun. 2016.

YU, Dahua *et al.* Altered interhemispheric resting-state functional connectivity in young male smokers. *Addiction Biology*, v. 23, n. 2, p. 772–780, mar. 2018.