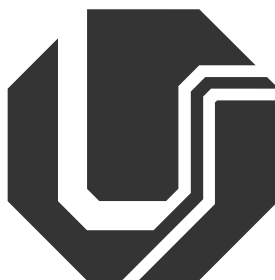


UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA



ALINE VICTÓRIA MACHADO SILVA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ELETROENCEFALOGRÁFICA E DA
ATIVAÇÃO BOLD EM PARADIGMAS AUDITIVOS ODDBALL

UBERLÂNDIA, MG

2026

ALINE VICTÓRIA MACHADO SILVA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ELETROENCEFALOGRÁFICA E DA
ATIVAÇÃO BOLD EM PARADIGMAS AUDITIVOS ODDBALL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Alcimar Barbosa Soares

UBERLÂNDIA, MG

2026

AGRADECIMENTOS

À energia divina, que nos guia pelas experiências, escolhas e aprendizados;

À Universidade Federal de Uberlândia, pelo suporte institucional;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alcimar Barbosa Soares, por me conceder a oportunidade de ser orientada por alguém a quem admiro profundamente;

À minha namorada, Kelly Cristina Felix Machado, por ser meu porto seguro e inspiração nesta jornada;

Aos colegas do Laboratório de Engenharia Biomédica (BIOLAB) da Faculdade de Engenharia Elétrica (FEELT), pelo compartilhamento de conhecimentos;

E à minha família, pelo apoio financeiro e sentimental durante todo o meu período de formação e na realização deste trabalho.

Em memória de Ana Carolina Machado, que sua luz me
guie eternamente.

RESUMO

Este trabalho investiga a relação entre a atividade neuronal observada pela eletroencefalografia (EEG) e as ativações das regiões cerebrais adquiridas por dados de ressonância magnética funcional (fMRI) durante a execução de um paradigma cognitivo do tipo oddball auditivo. O objetivo foi analisar se os potenciais relacionados a eventos, especialmente o componente P300 obtido por EEG, apresentam correspondência qualitativa com os padrões de ativação hemodinâmica medidos pelo sinal BOLD em fMRI. Foram utilizados dados públicos do repositório OpenfMRI (dataset ds000116), envolvendo registros simultâneos de EEG e fMRI de 15 participantes. Os dados de EEG foram pré-processados utilizando a biblioteca MNE-Python, incluindo filtragem digital, remoção de artefatos fisiológicos por Análise de Componentes Independentes (ICA) e extração dos potenciais relacionados a eventos. O componente P300 foi analisado quanto à amplitude, latência e distribuição topográfica. Os dados de fMRI foram pré-processados com o pipeline fMRIPrep e analisados por meio de modelagem estatística baseada no Modelo Linear Geral (GLM) no software FSL, permitindo estimar mapas de ativação BOLD associados às condições target e standard. Os resultados mostraram a presença do componente P300 com máxima amplitude nas regiões centro-parietais do escalpo e latência média de aproximadamente 386 ms. Nos dados de fMRI, observou-se ativação significativa nos lobos parietal, temporal e frontal, além do tálamo, principalmente na condição target. A comparação qualitativa entre as modalidades indicou correspondência espacial macroscópica entre a topografia do P300 e as regiões de ativação BOLD. Esses achados reforçam a complementaridade entre EEG e fMRI e sugerem que, com avanços tecnológicos e maior compreensão dos mecanismos neurais envolvidos no processamento de estímulos, o P300 poderá futuramente se consolidar como um biomarcador acessível para a investigação de processos cognitivos.

Palavras-chave: EEG; fMRI; Neuroimagem multimodal; Paradigma oddball; Potenciais relacionados a eventos; P300

ABSTRACT

This study investigates the relationship between neuronal activity observed via electroencephalography (EEG) and brain region activations recorded using functional magnetic resonance imaging (fMRI) data during the performance of an auditory oddball cognitive paradigm. The objective was to analyze whether event-related potentials, particularly the P300 component obtained via EEG, show a qualitative correspondence with the hemodynamic activation patterns measured by the BOLD signal in fMRI. Public data from the OpenfMRI repository (dataset ds000116) were used, comprising simultaneous EEG and fMRI recordings from 15 participants. The EEG data were preprocessed using the MNE-Python library, including digital filtering, removal of physiological artifacts via Independent Component Analysis (ICA), and extraction of event-related potentials. The P300 component was analyzed for amplitude, latency, and topographic distribution. The fMRI data were preprocessed using the fMRIPrep pipeline and analyzed using statistical modeling based on the General Linear Model (GLM) in FSL software, allowing for the estimation of BOLD activation maps associated with the target and standard conditions. The results showed the presence of the P300 component with maximum amplitude in the centro-parietal regions of the scalp and a mean latency of approximately 386 ms. In the fMRI data, significant activation was observed in the parietal, temporal, and frontal lobes, as well as the thalamus, primarily in the target condition. The qualitative comparison between the modalities revealed macroscopic spatial correspondence between the topography of the P300 and the regions of BOLD activation. These findings reinforce the complementarity between EEG and fMRI and suggest that, with technological advances and a better understanding of the neural mechanisms involved in stimulus processing the P300 may in the future establish itself as an accessible biomarker for the investigation of cognitive processes.

Keywords: EEG; Event-related potentials; fMRI; Multimodal neuroimaging; Oddball paradigm; P300

Lista de Figuras

3.1	Touca de EEG compatível com fMRI, com 32 canais no sistema 10-20 estendido.	15
4.1	Mapa de cores das épocas de piscadas oculares detectadas automaticamente em uma <i>run</i> .	23
4.2	Distribuição temporal e espacial do artefato ocular no sinal de EEG. Foram detectadas 258 piscadas nessa <i>run</i> .	23
4.3	Mapa de cores das épocas associadas aos batimentos cardíacos detectados em uma <i>run</i> .	24
4.4	Distribuição temporal e espacial do artefato cardíaco no sinal de EEG. Foram detectados 355 artefatos cardíacos nessa <i>run</i> .	25
4.5	densidade espectral de potência (PSD) do sinal de EEG bruto em uma run de um participante.	25
4.6	PSD do sinal de EEG após a aplicação dos filtros passa-alta e passa-baixa.	26
4.7	Comparação do sinal de EEG antes (vermelho) e após (preto) a remoção de artefatos via Análise de Componentes Independentes (ICA). Painel superior: série temporal dos dados de EEG brutos, trazendo a análise da alteração de picos de alta amplitude após a remoção dos componentes associados a artefatos. Painel central: potência de campo global <i>Global Field Power - GFP</i> , apresentando a medida escalar que resume a força do campo elétrico sobre todo o escalpo, onde é possível observar a eliminação dos primeiros picos de maior energia após a aplicação da ICA. Painel inferior: média aritmética entre todos os canais de EEG, evidenciando o nível de estabilização do sinal e a redução de deflexões abruptas após o processo de limpeza.	27
4.8	Potenciais relacionados a eventos (PREs) do sujeito 10 no eletrodo Pz para as condições <i>target</i> e <i>standard</i> . A linha laranja representa a resposta ao estímulo <i>target</i> e a linha azul representa a resposta ao estímulo <i>standard</i> .	28
4.9	Mapas topográficos da atividade elétrica média em três janelas temporais para o sujeito 10, ilustrando a distribuição espacial da atividade elétrica no escalpo.	28
4.10	Potenciais relacionados a eventos no eletrodo Pz para o sujeito 03.	30
4.11	Topografias dos PREs para o sujeito 03 em diferentes janelas temporais.	31
4.12	Potenciais relacionados a eventos no eletrodo Pz para o sujeito 15.	31
4.13	Topografias dos PREs para o sujeito 15 em diferentes janelas temporais.	31

4.14	Média global (Grand Average) dos ERPs ($N = 15$) no eletrodo Pz. A linha azul indica a resposta ao estímulo <i>target</i> e a linha laranja representa a resposta ao estímulo <i>standard</i>	32
4.15	Topografia média do grupo ($N = 15$) para o estímulo <i>target</i> , mostrando a distribuição espacial da atividade elétrica nas janelas temporais do P300. . . .	33
4.16	Resultado do corregristo entre a imagem funcional e a anatômica T1w para a <i>run</i> 01 do paradigma auditivo do sujeito 10, mostrando o alinhamento espacial após o pré-processamento pelo fMRIPrep.	33
4.17	Ativação BOLD do sujeito 10 para a condição <i>target</i> exibida em orientação neurológica, com limiar de exibição $t = 2.8$	34
4.18	Ativação no lobo parietal, incluindo o giro supramarginal, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -55.70$, $y = -49.06$, $z = 14.04$. Distribuição atlas: 37% Lobo Parietal (MNI Structural Atlas) e 35% Giro Supramarginal (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).	34
4.19	Ativação no lobo temporal, incluindo o giro temporal superior, divisão posterior, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -52.04$, $y = -33.83$, $z = 3.08$. Distribuição atlas: 61% Lobo Temporal (MNI Structural Atlas) e 25% Giro Temporal Superior, Divisão Posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).	35
4.20	Ativação no lobo frontal, incluindo giro pré-central exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -43.52$, $y = -16.17$, $z = 60.32$. Distribuição atlas: 54% Lobo Frontal (MNI Structural Atlas) e 41% Giro Pré-Central (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).	35
4.21	Ativação BOLD média de grupo ($N = 15$) para a condição <i>target</i> . Média das três <i>runs</i> , threshold $T = 2.8$, orientação neurológica, em espaço MNI.	36
4.22	Ativação no lobo parietal, incluindo o giro supramarginal, para o <i>Grand Average Target</i> , exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -55.70$, $y = -49.06$, $z = 14.04$. Distribuição atlas: 37% Lobo Parietal (MNI Structural Atlas) e 35% Giro Supramarginal (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).	36
4.23	Ativação no lobo temporal, incluindo o giro temporal superior, divisão posterior, para o <i>Grand Average Target</i> , exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -52.04$, $y = -33.83$, $z = 3.08$. Distribuição atlas: 61% Lobo Temporal (MNI Structural Atlas) e 25% Giro Temporal Superior, Divisão Posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).	37
4.24	Ativação no giro pré-central para o <i>Grand Average Target</i> , exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -43.52$, $y = -16.17$, $z = 60.32$. Distribuição atlas: 54% Lobo Frontal (MNI Structural Atlas) e 41% Giro Pré-Central (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).	37

4.25	Ativação BOLD média de grupo ($N = 15$) para a condição <i>standard</i> . Média das três <i>runs</i> , threshold $T = 2.8$, orientação neurológica, em espaço MNI. . . .	38
4.26	Sobreposição das ativações BOLD médias de grupo para <i>target</i> (em laranja) e <i>standard</i> (em azul). Média das três <i>runs</i> , threshold $T = 2.8$, orientação neurológica, em espaço MNI.	38
4.27	Ativação no lobo parietal, incluindo giro supramarginal, para o <i>Grand Average Target e Standard</i> sobrepostos, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -55.70$, $y = -49.06$, $z = 14.04$. Distribuição atlas: 37% Lobo Parietal (MNI Structural Atlas) e 35% Giro Supramarginal (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas). Esta sobreposição permite comparação entre condições.	38
4.28	Ativação no lobo temporal, incluindo o giro temporal superior, divisão posterior, para o <i>Grand Average Target e Standard</i> sobrepostos, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -52.04$, $y = -33.83$, $z = 3.08$. Distribuição atlas: 61% Lobo Temporal (MNI Structural Atlas) e 25% Giro Temporal Superior, Divisão Posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas). Esta sobreposição permite comparação entre condições.	39
4.29	Ativação no giro pré-central para o <i>Grand Average Target e Standard</i> sobrepostos, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -43.52$, $y = -16.17$, $z = 60.32$. Distribuição atlas: 54% Lobo Frontal (MNI Structural Atlas) e 41% Giro Pré-Central (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas). Esta sobreposição permite comparação entre condições e evidencia similar padrão de ativação para Target e Standard nesta região.	39
4.30	Comparação entre <i>Target</i> e <i>Standard</i> , evidenciando que o tálamo não é ativado quando o estímulo é <i>Standard</i> . Esta figura mostra seletividade do componente P300 para estímulos <i>Target</i>	40
4.31	Comparação qualitativa entre a topografia do componente P300 obtida via EEG (esquerda) e os mapas de ativação BOLD para o contraste <i>target > baseline</i> (direita).	40

Lista de Tabelas

3.1	Atribuição de canais e pares bipolares da touca EEG/fMRI.	15
3.2	Especificações do ambiente computacional utilizado	17

Siglas

BCG Balistocardiograma.

BOLD Blood Oxygen Level Dependent.

ECG Eletrocardiograma.

EEG Eletroencefalograma.

EOG Eletrooculograma.

fMRI Ressonância Magnética funcional.

GLM Modelo Linear Geral.

HRF Hemodynamic Response Function.

ICA Análise de Componentes Independentes.

MNI Montreal Neurological Institute.

PREs Potenciais relacionados a eventos.

PSD densidade espectral de potência.

RRID Research Resource Identifier.

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Objetivo Geral	2
1.2	Objetivos Específicos	2
1.3	Metodologia	2
1.4	Estrutura de Capítulos	4
2	Revisão da Literatura	6
2.1	Processamento de Estímulos e Percepção no Cérebro	6
2.2	Eletroencefalografia (EEG)	7
2.2.1	Potenciais Relacionados a Eventos	7
2.2.2	O Componente P300	8
2.2.3	O Paradigma <i>Oddball</i>	9
2.3	Ressonância Magnética Funcional (fMRI)	9
2.3.1	A Resposta BOLD e o Acoplamento Neurovascular	9
2.4	Integração Multimodal EEG-fMRI	10
2.4.1	Desafios Técnicos e Artefatos de Gradiente	10
2.4.2	Processamento Digital de Sinais e Imagens	11
2.5	Limitações Atuais e Perspectivas	11
3	Materiais e Métodos	13
3.1	Base de dados e participantes	13
3.2	Paradigma experimental <i>oddball</i> auditivo	14
3.3	Aquisição dos Dados	14
3.3.1	Aquisição de EEG	14
3.3.2	Aquisição de fMRI	16
3.4	Ambiente Computacional e Ferramentas de Processamento	17
3.5	Processamento dos dados de EEG	17
3.5.1	Preparação e organização dos dados de EEG	17
3.5.2	Pré-processamento do EEG	18
3.5.3	Extração do componente P300	18
3.6	Processamento dos dados de fMRI	19

3.6.1	Pré-processamento dos Dados Anatômicos	19
3.6.2	Pré-processamento dos Dados Funcionais	19
3.7	Análise Estatística da fMRI	20
3.7.1	Modelo Linear Generalizado	20
3.7.2	Definição dos Contrastes	21
3.8	Integração e Análise EEG-fMRI	21
4	Resultados e Discussões	22
4.1	Processamento dos dados de EEG	22
4.1.1	Detecção de artefatos fisiológicos	22
4.1.2	Análise espectral do sinal	25
4.1.3	Remoção de artefatos por ICA	26
4.2	Potenciais Relacionados a Eventos	26
4.2.1	Resultados individuais	26
4.2.2	Justificativa para a exclusão de sujeitos	29
4.2.3	Resultados da média do grupo (Grand Average)	32
4.3	Resultados do processamento dos dados de fMRI	33
4.3.1	Resultados do pré-processamento dos dados pelo fMRIPrep	33
4.3.2	Resultados da Modelagem estatística (GLM) no FSL	34
4.4	Integração EEG-fMRI	40
5	Conclusão	42
	Referências	44

Introdução

A interpretação de estímulos no ambiente é uma das ferramentas utilizadas pelo cérebro para orientar o comportamento. Esses estímulos geram potenciais evocados, como o P300, que refletem processos de atenção e atualização do contexto interno ao se deparar com informações novas ou inesperadas. Dessa forma, os Potenciais relacionados a eventos (PREs) ajudam a entender como o cérebro compara novas informações sensoriais com o que era previamente esperado, refletindo o equilíbrio entre processamento *bottom-up* (sensório) e *top-down* (previsão) descrito na literatura (1). Esses processos podem ser investigados por meio do paradigma *oddball*, onde estímulos raros ou inesperados são apresentados em meio a estímulos frequentes, permitindo a análise das respostas neuronais associadas à detecção de novidade (2).

O processamento inadequado desses estímulos pode levar a estados de hiper ou hipossensibilidade, sintomas frequentemente associados a patologias psiquiátricas que apresentam alterações nos PREs, como esquizofrenia, síndrome do pânico, ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (3). Assim, na clínica médica, os PREs têm aplicação como método não invasivo de investigação de processos cognitivos e de distinção entre diferentes distúrbios psiquiátricos, ajudando na diferenciação de pacientes com ansiedade generalizada e pacientes com síndrome do pânico, já que pacientes com pânico apresentam latências do P300 mais curtas (4). Além disso, ele serve como um biomarcador para prever a transição para psicose em indivíduos com alto risco de desenvolver esse distúrbio antes que os sintomas graves apareçam (5).

A integração entre o Eletroencefalograma (EEG) e a Ressonância Magnética funcional (fMRI) permite analisar a atividade cerebral de forma multimodal. Enquanto o EEG monitora a atividade elétrica gerada pelos neurônios ao reagirem a estímulos cognitivos, com alta resolução temporal, permitindo a identificação de PREs (4), a fMRI oferece detalhes sobre a distribuição espacial da ativação neuronal, medida por meio do sinal Blood Oxygen Level Dependent (BOLD), que reflete variações hemodinâmicas associadas a essa atividade neuronal de detecção e interpretação desses estímulos (6).

Embora a fMRI ofereça alta resolução espacial no mapeamento de regiões cerebrais envolvidas no processamento cerebral, seu custo elevado e necessidade de uma infraestrutura adequada dificulta seu uso por profissionais, como psiquiatras e psicólogos, enquanto o EEG é mais acessível, portátil e econômico, facilitando sua utilização em contextos clínicos para monitoramento e tratamento (7). Nesse contexto, é importante analisar os biomarcadores obtidos pelo EEG que reflitam processos neuronais também observados em estudos de fMRI, analisando correspondências ou relações entre as duas técnicas, com o objetivo de aumentar as possibilidades de aplicação clínica dessas medidas.

1.1 Objetivo Geral

Analisar a relação entre padrões de ativação cerebral obtidos por fMRI e potenciais relacionados a eventos registrados por EEG durante tarefas cognitivas *oddball*, por meio da comparação entre mapas de ativação BOLD e as topografias do potencial evocado P300.

1.2 Objetivos Específicos

1. Processar os dados de EEG: Realizar o pré-processamento e processamento dos dados de EEG utilizando a biblioteca *MNE-Python*, obtendo os PREs das condições *target* e *standard*, e as topografias associadas aos estímulos-alvo no nível individual e de grupo.
2. Processar os dados de fMRI: Realizar o pré-processamento dos dados de fMRI utilizando o pipeline *fMRIPrep* e aplicar o Modelo Linear Geral (GLM) no FSL/FEAT para estimar mapas de contraste BOLD associados às condições experimentais.
3. Identificar ativação cerebral nas tarefas: Identificar os padrões de ativação cerebral associados às tarefas *target* e *standard*, gerando mapas de contraste individuais e médias em nível de grupo (*grand average*).
4. Comparar EEG e fMRI: Comparar qualitativamente os padrões espaciais de ativação BOLD com as topografias dos PREs, analisando correspondências entre as duas modalidades.

1.3 Metodologia

A metodologia adotada neste estudo, focada na análise multimodal EEG-fMRI durante um paradigma *oddball* auditivo, é resumida a seguir, com detalhes apresentados no Capítulo 3.

- **Aquisição de Dados e Repositório:** Foram utilizados dados públicos de EEG-fMRI simultâneos do repositório *OpenfMRI* (dataset ds000116), referentes a experimentos auditivos e visuais do paradigma *oddball*. Para este estudo, foram analisados apenas os dados do paradigma auditivo, envolvendo 15 participantes após exclusão de dois sujeitos por artefatos fisiológicos.
- **Paradigma Experimental:**

Os participantes realizaram o paradigma *oddball* auditivo com os olhos fechados, apresentando estímulos padrão (390 Hz) e estímulos alvo (som tipo "*laser*") distribuídos aleatoriamente em três rodadas. Cada estímulo teve duração de 200 ms, com intervalos entre estímulos variando de 2 a 3 s. Os participantes responderam aos estímulos alvo pressionando um botão manual compatível com o ambiente de fMRI.
- **Pré-processamento do EEG:**

Os dados de EEG foram convertidos para o formato `.set` e processados com *MNE-Python*. Foram aplicados filtros passa-alta (1 Hz) e passa-baixa (40 Hz), re-referência média, remoção de artefatos oculares e cardíacos por Análise de Componentes Independentes (ICA) e segmentação em épocas de -200 a 800 ms em relação ao estímulo. Os eventos experimentais foram identificados a partir do canal de estímulo (*Stim*).
- **Extração do componente P300:**

As épocas limpas foram agrupadas por condição (*Target* e *Standard*) e as médias foram calculadas para obter os PREs, incluindo o *Grand Average*. O componente P300 foi analisado no eletrodo parietal Pz, estimando-se amplitude, latência e distribuição topográfica.
- **Pré-processamento do fMRI:**

As imagens funcionais foram pré-processadas com *fMRIPrep*, incluindo correção de movimento, co-registro anatômico, normalização para o espaço MNI, estimativa de regressores de ruído (movimento, CompCor, FD, DVARS) e reamostragem espacial em etapa única de interpolação.
- **Processamento e Modelagem do BOLD (GLM):**

A modelagem dos dados fMRI foi realizada no FSL usando o GLM, incluindo regressores de interesse alinhados aos eventos *Target* e *Standard*, convoluídos com a função de resposta hemodinâmica canônica (Hemodynamic Response Function (HRF)). Regressores de movimento foram incluídos como confundidores. Foram definidos contrastes $Target > Baseline$, $Standard > Baseline$ e $Target > Standard$.
- **Análise qualitativa do EEG-fMRI:**

As respostas P300 foram comparadas qualitativamente com as áreas de ativação

BOLD correspondentes, verificando se a distribuição topográfica do P300 se relaciona espacialmente às regiões ativadas na fMRI.

1.4 Estrutura de Capítulos

- **Capítulo 1: Introdução**

Apresenta o contexto e a motivação do estudo, apresentando os objetivos gerais e específicos, além de um resumo da metodologia adotada que é detalhada posteriormente no Capítulo 3. Inclui também a organização geral dos capítulos da dissertação.

- **Capítulo 2: Revisão da Literatura**

Aborda conceitos fundamentais de neurociência cognitiva e multimodalidade, incluindo:

1. Processamento de estímulos e percepção no cérebro.
2. Eletroencefalografia (EEG), com foco em potenciais relacionados a eventos, o componente P300 e o paradigma *oddball*.
3. Ressonância magnética funcional (fMRI) e o princípio do acoplamento neurovascular.
4. Integração multimodal EEG-fMRI, destacando desafios técnicos, artefatos e processamento digital de sinais e imagens.
5. Limitações atuais e perspectivas de estudos multimodais.

- **Capítulo 3: Materiais e Métodos**

Detalha o fluxo metodológico, a origem dos dados (repositório OpenfMRI), os procedimentos de aquisição simultânea de EEG e fMRI e as etapas de pré-processamento de cada modalidade. Inclui:

1. Preparação e organização dos dados de EEG.
2. Pré-processamento do EEG e extração do componente P300.
3. Pré-processamento dos dados anatômicos e funcionais de fMRI com *fMRIPrep*.
4. Modelagem estatística do BOLD usando GLM no FSL e definição de contrastes.
5. Integração e análise multimodal EEG-fMRI.

- **Capítulo 4: Resultados e Discussões**

Apresenta os resultados obtidos e sua interpretação, organizados em:

1. Processamento dos dados de EEG: resultados da detecção e remoção de artefatos, análise espectral e ICA.

2. Potenciais Relacionados a Eventos (P300): resultados individuais e média do grupo (*Grand Average*).
3. Processamento dos dados de fMRI: resultados do pré-processamento e da modelagem estatística (GLM).
4. Integração EEG-fMRI: análise da correlação entre os sinais P300 e a resposta BOLD.

- **Capítulo 5: Conclusão**

Reúne as principais conclusões sobre a relação entre os sinais de EEG e fMRI no paradigma *oddball*. Concluindo se as métricas extraídas via EEG refletem os processos neuronais mapeados pelas regiões de ativação BOLD, abordando o potencial clínico e acadêmico desses biomarcadores.

Revisão da Literatura

Este capítulo apresenta os conceitos teóricos sobre a integração entre sinais eletrofisiológicos e hemodinâmicos. Inicialmente, são discutidos os mecanismos de percepção cerebral, seguidos pelas técnicas de aquisição e pelos sinais estudados.

2.1 Processamento de Estímulos e Percepção no Cérebro

A capacidade de filtrar sons importantes, como vozes e sinais de alerta, em ambientes ruidosos facilita a compreensão da fala e a orientação espacial (8), além de destacar sons novos ou inesperados, ajustando a sensibilidade dos neurônios auditivos às informações sonoras do ambiente (9). Esses neurônios convertem os sons em impulsos elétricos, codificando diferentes frequências e padrões temporais (10). Essas informações são então transmitidas para diferentes estruturas do sistema auditivo, onde são processadas. Parte desse processamento ocorre em circuitos do tronco cerebral especializados em interpretar informações binaurais para entender a localização espacial dos sons, juntando pistas monaurais e binaurais para criar um mapa acústico do espaço (10). Em níveis superiores, o córtex auditivo utiliza as informações para detectar padrões sonoros complexos e prever eventos auditivos, ajustando a resposta neuronal pelo contexto e pelo nível de atenção aos estímulos (11, 12).

Durante esse processamento, o cérebro gera respostas elétricas associadas ao processamento dos estímulos ao mobilizar mecanismos de atenção e atualização de contexto. Essas respostas refletem as diferentes etapas da análise sensorial e cognitiva (13). Além disso, elas variam conforme a regularidade e duração dos estímulos e podem ser observadas por meio de técnicas de registro da atividade cerebral, como a EEG, que permite analisar a dinâmica temporal envolvida (14).

2.2 Eletroencefalografia (EEG)

A EEG é uma técnica de neuroimagem funcional introduzida por Hans Berger em 1929, ao relatar que realizou o primeiro registro de EEG em 1924, durante uma cirurgia neurológica, superando limitações técnicas anteriores e identificando ondas cerebrais, como alfa e beta (15). Desde então, essa técnica não invasiva e de baixo custo, se tornou amplamente utilizada para registrar a atividade elétrica cerebral na superfície do couro cabeludo por meio de eletrodos (16). Essa atividade é gerada pelo somatório dos potenciais pós-sinápticos das células piramidais corticais, que possui dendritos alinhados perpendicularmente à superfície do córtex, essa configuração gera um campo elétrico que pode ser captado pelos eletrodos (17).

O sistema de aquisição geralmente é composto por eletrodos com meio condutor, amplificadores com filtros, um conversor analógico-digital e um dispositivo de gravação. O posicionamento dos eletrodos segue sistemas padronizados, como o Sistema Internacional 10–20, podendo ser expandido para configurações com maior número de canais. Para melhorar a condução elétrica e reduzir a impedância de contato, são utilizados eletrodos de disco, geralmente de Ag/AgCl, ou toucas elásticas com gel condutor (18).

A alta resolução temporal do EEG permite o monitoramento da atividade elétrica cerebral em escalas de milissegundos. No entanto, os sinais registrados possuem amplitudes muito pequenas, geralmente na ordem de 10 a 100 microvolts (μV) e no caso dos PREs, a amplitude é ainda menor, podendo ser cerca de 10 a 100 vezes inferior à atividade de fundo observada no EEG contínuo (16). Dessa forma, devido à baixa relação sinal-ruído, não é possível identificar diretamente os PREs no sinal bruto de EEG. Durante a aquisição, os sinais passam por processos de amplificação e digitalização, e posteriormente os dados são submetidos a etapas de pré-processamento para remover tanto artefatos fisiológicos, como piscadas, batimentos cardíacos e atividade muscular, tanto artefatos extra-fisiológicos, como movimento de eletrodos e ruído da rede elétrica (19, 18). Após essas etapas, aplica-se a técnica de média de ensaios (*averaging*), onde segmentos do sinal sincronizados ao evento de interesse são alinhados e promediados. Esse procedimento permite reforçar as respostas neuronais consistentes associadas ao estímulo, enquanto a atividade de fundo não relacionada tende a ser atenuada (20, 16).

2.2.1 Potenciais Relacionados a Eventos

Os PREs são respostas cerebrais pequenas e rápidas associadas a eventos específicos. Essas respostas podem ser observadas em registro EEG sincronizados ao estímulo de interesse e são geralmente extraídas por meio da média de múltiplas tentativas (21). Entre os componentes mais estudados estão o P300 (atenção e memória), N400 (processamento semântico), MMN (detecção automática de mudanças auditivas), CNV (preparação motora) e ERN (monitoramento de erro) (22, 3). A análise desses potenciais tem um papel relevante

no estudo e no diagnóstico diferencial de transtornos neurológicos e psiquiátricos, pois alterações nos componentes P300 e N400 podem ser sintomas de déficits cognitivos em condições como esclerose múltipla, Alzheimer, esquizofrenia e depressão (23, 24, 3, 25). Entre esses componentes, o P300 se destaca por sua ampla utilização em estudos cognitivos e clínicos, sendo frequentemente investigado em paradigmas experimentais como o *oddball* (23).

2.2.2 O Componente P300

O P300 é um componente dos PREs descrito inicialmente por Sutton et al. em 1965, como um dos primeiros potenciais corticais de longa latência associados a processos cognitivos superiores, como atenção, memória e tomada de decisão (16). Esse componente é uma deflexão positiva do sinal de EEG que ocorre aproximadamente 300 ms após a apresentação de um estímulo relevante, representando etapas tardias do processamento perceptual. A família P300 é tradicionalmente dividida em dois subcomponentes principais: o P3a, associado à atenção automática (*bottom-up*) e ao processamento de estímulos novos ou inesperados, e o P3b, relacionado ao controle voluntário da atenção (*top-down*) e à atualização da memória de trabalho (16, 26).

Do ponto de vista eletrofisiológico, o P300 apresenta polaridade positiva e topografia que varia de acordo com o subcomponente. O P3a costuma apresentar maior distribuição em regiões frontais e fronto-centrais, enquanto o P3b é mais proeminente em áreas parietais. Sua latência geralmente varia entre 300 e 500 ms, refletindo a velocidade do processamento cognitivo, enquanto sua amplitude está relacionada à quantidade de recursos atencionais alocados ao estímulo (16, 26). Estudos indicam que o P300 não é gerado por uma única região cerebral, mas resulta da atividade conjunta de várias áreas corticais, incluindo o córtex parietal, o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex do cíngulo anterior (16).

Devido à sua relação com processos cognitivos de atenção, avaliação de estímulos e atualização de memória, o P300 é utilizado como indicador do funcionamento adequado das redes neuronais envolvidas no processamento cognitivo. Alterações em sua amplitude e latência têm sido descritas em diversas condições neurológicas e psiquiátricas. Em pacientes com esquizofrenia, por exemplo, observa-se frequentemente redução da amplitude e aumento da latência do P300, associados a problemas graves na atenção, na filtragem de informações e na memória de trabalho (27). Em transtornos como o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), estudos relatam alterações no padrão do componente P3b, incluindo durações mais curtas do P300 e amplitudes significativamente maiores do P3b, possivelmente relacionadas a um processamento excessivo de estímulos relevantes (4, 27). De forma semelhante, quadros de depressão maior e transtorno bipolar também apresentam alterações nesses PREs, como reduções na amplitude e atrasos na latência, refletindo deterioração cognitiva (27). Dessa forma, o P300 tem sido considerado um

biomarcador relevante tanto para investigações em neurociência cognitiva quanto para aplicações clínicas (16).

2.2.3 O Paradigma *Oddball*

O paradigma *oddball* é o método clássico e mais utilizado para evocar o componente P300, especialmente o P3b, em experimentos que investigam processos cognitivos e atenção. Ele consiste na apresentação de estímulos frequentes (*standards*) intercalados com estímulos raros e relevantes (*targets*). A detecção desses estímulos raros pelo participante gera a resposta elétrica característica do P300 (28, 29). Existem variações do paradigma com dois, três ou quatro estímulos, onde além dos padrões e alvos, podem ser inseridos estímulos raros não-alvo (*novel*/distratores), permitindo diferenciar subcomponentes do P300 como o P3a e o P3b (29). A amplitude e a latência do P300 podem variar conforme a dificuldade da tarefa e relevância do estímulo raro, por isso o paradigma *oddball* é considerado um método robusto, flexível e validado para evocar o P300 em estudos clínicos e experimentais sobre atenção e detecção de estímulos raros (28, 29).

2.3 Ressonância Magnética Funcional (fMRI)

A fMRI é uma técnica de neuroimagem amplamente utilizada para obter informações sobre a atividade cerebral de forma não invasiva. Diferente da ressonância magnética estrutural, que fornece imagens anatômicas do cérebro ao diferenciar tecidos pela densidade e propriedades moleculares, a fMRI permite identificar quais regiões estão envolvidas nos processos cognitivos ao detectar, de forma indireta, as variações fisiológicas associadas à atividade neuronal (30). A técnica se baseia nos princípios físicos da ressonância magnética nuclear, onde prótons presentes principalmente nas moléculas de água dos tecidos se alinham a um campo magnético intenso. Pulsos de radiofrequência alteram temporariamente esse alinhamento e o retorno dos prótons ao estado inicial gera sinais que podem ser detectados pelo equipamento, permitindo a formação das imagens cerebrais (31). Nesse contexto, a fMRI utiliza o contraste BOLD para mapear mudanças hemodinâmicas associadas à atividade neuronal. Essas variações refletem alterações locais no fluxo sanguíneo e na oxigenação do sangue em regiões cerebrais ativadas durante tarefas cognitivas ou sensoriais (30).

2.3.1 A Resposta BOLD e o Acoplamento Neurovascular

O sinal BOLD se baseia na diferença entre as propriedades magnéticas da oxihemoglobina e da desoxi-hemoglobina presentes no sangue. A oxihemoglobina é a hemoglobina ligada ao oxigênio e apresenta comportamento diamagnético, enquanto a desoxi-hemoglobina, a hemoglobina após a liberação desse oxigênio para os tecidos, é

paramagnética e produz pequenas alterações no campo magnético local que são detectadas pelo equipamento de ressonância magnética (30).

O aumento da atividade neuronal em uma determinada região cerebral eleva a demanda metabólica local, associada ao maior consumo de glicose e oxigênio necessários para a produção de ATP (Adenosina Trifosfato). Essa demanda desencadeia o processo conhecido como acoplamento neurovascular, responsável por ajustar o fluxo sanguíneo cerebral às necessidades energéticas do tecido neuronal. Nesse processo, astrócitos e células endoteliais detectam esse aumento de demanda e liberam vasodilatadores, mediadores vasoativos que geram a dilatação dos vasos sanguíneos locais, resultando em aumento do fluxo sanguíneo cerebral na região ativada (32, 33). O aumento do fluxo sanguíneo geralmente é maior do que o aumento no consumo de oxigênio, reduzindo a concentração local de desoxi-hemoglobina e resultando em um aumento do sinal BOLD detectado pela fMRI (30, 32). Esse sinal apresenta um atraso de alguns segundos em relação à atividade neuronal que gerou a demanda metabólica, refletindo a dinâmica da resposta hemodinâmica cerebral. Embora tenha alta resolução espacial, é de uma medida indireta da atividade neuronal, pois dá informações sobre as alterações vasculares associadas ao metabolismo cerebral (34).

2.4 Integração Multimodal EEG-fMRI

A integração multimodal entre EEG e fMRI tem sido utilizada para combinar as vantagens complementares dessas duas técnicas. Enquanto o EEG apresenta alta resolução temporal, permitindo registrar a dinâmica da atividade neuronal na escala de milissegundos, a fMRI oferece alta resolução espacial, possibilitando a localização das regiões cerebrais envolvidas nos processos cognitivos (35, 36). Estudos mostram que a correlação entre a conectividade funcional medida por EEG e fMRI é moderada, mas consistente, especialmente na banda beta do EEG, sugerindo um núcleo funcional comum entre as duas modalidades (36) e reforçando o potencial da abordagem multimodal para investigar biomarcadores neurofisiológicos.

2.4.1 Desafios Técnicos e Artefatos de Gradiente

Apesar das vantagens da aquisição simultânea de EEG-fMRI, essa abordagem apresenta desafios técnicos. O ambiente do *scanner* de ressonância magnética introduz ruídos no sinal de EEG, gerados pelas rápidas variações dos gradientes de campo magnético utilizados durante a aquisição das imagens. Esse ruído, conhecido como artefato de gradiente, possui amplitudes maiores que as do sinal de EEG, ocorrendo de forma periódica e sincronizada com a sequência de aquisição da fMRI. Outro artefato comum é o artefato balistocardiográfico, esse ruído é causado pelos movimentos do sangue e do tecido cerebral associados aos batimentos cardíacos e aparece nos resultados de EEG quando ele é registrado dentro do *scanner* de fMRI. Ao contrário do artefato de gradiente, os artefatos

balistocardiográficos possuem uma alta variabilidade temporal e por esse motivo são mais difíceis de remover (37).

2.4.2 Processamento Digital de Sinais e Imagens

Os dados de ambas as modalidades devem passar por etapas específicas de pré-processamento. No caso do EEG, é necessário remover os artefatos introduzidos pelo ambiente de ressonância magnética (37, 38) e, para isso, técnicas como filtragem, subtração de artefatos e ICA são utilizadas para melhorar a relação sinal-ruído do sinal eletrofisiológico (39). A ICA baseia-se no princípio de Separação Cega de Fontes. Nesse modelo, o sinal observado nos eletrodos (x) é considerado uma mistura linear de diferentes fontes independentes (s), combinadas por uma matriz (A), conforme a relação $x = As$ (39, 40). A técnica tem como objetivo estimar uma matriz de desmistura (W) capaz de separar essas fontes, explorando diferenças estatísticas entre elas. Dessa forma, é possível isolar componentes relacionados à atividade cerebral e separá-los de artefatos biológicos, como sinais oculares e cardíacos (39, 41). O processamento do sinal de EEG e a extração do componente P300 podem ser realizadas via *MNE-Python*, uma biblioteca *open-source* que fornece algoritmos para pré-processamento, localização de fontes e análise estatística de sinais eletrofisiológicos (42).

Já o processamento dos dados de fMRI, envolve etapas como correção de movimento, normalização espacial e suavização das imagens antes da modelagem estatística baseada em modelos lineares generalizados (38). A modelagem estatística dos dados realizada por meio do GLM, permite observar o sinal BOLD como uma combinação linear de regressores associados aos eventos experimentais e a possíveis fontes de ruído. Esse modelo permite estimar a contribuição de cada condição experimental na variação do sinal hemodinâmico, possibilitando a identificação de regiões cerebrais ativadas em resposta aos estímulos (38, 30). Nesse contexto, ferramentas como o *fMRIPrep* podem ser utilizadas para automatizar o pré-processamento dos dados hemodinâmicos, garantindo a padronização do fluxo de processamento e reprodutibilidade. Para a modelagem estatística da resposta BOLD, softwares como *FSL* (*FMRIB Software Library*) são referência na área de neuroimagem (43, 44).

2.5 Limitações Atuais e Perspectivas

Apesar dos avanços na integração EEG-fMRI, a técnica ainda enfrenta desafios, especialmente no que diz respeito ao alto custo operacional e à complexidade computacional para a remoção de artefatos em tempo real. Além disso, a baixa portabilidade dos sistemas de RM limita a aplicação desses protocolos a ambientes clínicos controlados. Surge, portanto, a necessidade de otimizar os métodos de análise e processamento digital para tornar a

extração de biomarcadores, como a correlação entre o P300 e a resposta BOLD, mais eficiente e acessível para estudos de larga escala em neuroengenharia.

Como consequência, sua aplicação na prática clínica ainda é muito restrita. O alto custo financeiro, tanto para a aquisição dos equipamentos quanto para a manutenção, o que torna a tecnologia inacessível para a maioria dos hospitais e clínicas, sendo limitada a poucos centros especializados (45, 46).

Além do fator econômico, a complexidade técnica é uma barreira. Para um psiquiatra ou psicólogo pode ser uma tarefa complexa utilizar esses dados para acompanhar a evolução de um paciente, pois exige um conhecimento avançado em processamento de sinais e física de imagens que foge da formação tradicional desses profissionais. Embora existam avanços em algoritmos e ferramentas para automatizar o pré-processamento e análise, a falta de métodos simples e integrados dificulta o uso na prática clínica diária (47).

Nesse contexto, a investigação da relação entre o P300 e os padrões de ativação cerebral observados por fMRI pode contribuir para uma futura validação do EEG como uma ferramenta diagnóstica mais acessíveis a psiquiatras e psicólogos, ampliando o uso de marcadores neurofisiológicos na avaliação de alterações cognitivas e transtornos psiquiátricos.

Materiais e Métodos

3.1 Base de dados e participantes

Os dados utilizados neste estudo foram obtidos a partir do conjunto público de dados de EEG-fMRI simultâneos *Auditory and Visual Oddball* (*ds000116*), disponibilizado no repositório OpenfMRI (versão R1.0.0), acessível em: https://legacy.openfmri.org/s3-browser/?prefix=ds000116/ds000116_R1.0.0/uncompressed/. O conjunto de dados foi originalmente descrito por Walz et al. (2013) (19), onde são detalhados os procedimentos de aquisição e o paradigma experimental.

O conjunto de dados inclui experimentos auditivos e visuais, porém, no presente trabalho foi utilizado apenas o experimento auditivo baseado no paradigma *oddball*. A descrição completa da aquisição e do pré-processamento original desses dados foi apresentada previamente em Walz et al. (2013) (19). Segue uma descrição resumida dessas informações para melhor compreensão do fluxo desse trabalho.

O estudo de Walz et al. (2013) (19) contou com a participação de 17 sujeitos (6 do sexo feminino), com uma idade média de 27,7 anos (variando de 20 a 40 anos) e sem histórico de transtornos neurológicos ou psiquiátricos. Embora 17 voluntários tenham participado da coleta de dados, a amostra final utilizada nesse estudo teve um total de 15 indivíduos. A exclusão de dois participantes (sub-03 e sub-15) ocorreu pela presença de artefatos fisiológicos, como Balistocardiograma (BCG) e movimentação excessiva que comprometeriam os resultados da média global (*Grand Average*) e as análises de correlação subsequentes. O BCG é um artefato não estacionário, mudando de acordo com os movimentos do participantes ao longo do tempo, o que dificulta decomposição por ICA, que assume que as fontes são estatísticas e independentes (37). Todos os sujeitos forneceram consentimento seguindo o protocolo do Conselho de Revisão Institucional da Universidade de Columbia (18).

3.2 Paradigma experimental *oddball* auditivo

Os participantes realizaram um paradigma clássico de *oddball* auditivo com os olhos fechados durante toda a aquisição. Essa decisão experimental foi escolhida para reduzir interferências visuais e aumentar a potência das oscilações alfa no EEG, o que contribui para melhorar a relação sinal-ruído das oscilações nessa banda de frequência (48). O experimento consistiu na apresentação de 375 estímulos auditivos distribuídos em três rodadas experimentais (*runs*), com 125 estímulos por rodada. Cada estímulo foi apresentado por 200 ms, seguido por um intervalo entre estímulos (*inter-trial interval* – ITI) que variava entre 2 e 3 segundos de duração (48).

Os estímulos foram divididos em duas categorias:

- Estímulos padrão (*standard*): tom puro de 390 Hz.
- Estímulos alvo (*target*): som com uma ampla faixa de frequências, semelhante a um som de "laser".

Os estímulos alvo foram apresentados aleatoriamente entre os estímulos padrão com probabilidade de ocorrência de 20%. Além disso, os dois primeiros estímulos de cada execução foram sempre estímulos padrão (48).

Durante o experimento, os participantes foram instruídos a responder aos estímulos alvo pressionando um botão com o dedo indicador da mão direita. Os estímulos auditivos foram apresentados por meio de fones de ouvido compatíveis com ambiente de ressonância magnética, enquanto as respostas comportamentais foram registradas utilizando um dispositivo de resposta manual compatível com o equipamento de fMRI (48).

3.3 Aquisição dos Dados

Os dados de EEG foram registrados simultaneamente à aquisição de imagens de ressonância magnética funcional utilizando um sistema de EEG compatível com ambiente de fMRI desenvolvido especificamente para aquisição simultânea (48).

3.3.1 Aquisição de EEG

O registro eletroencefalográfico foi realizado utilizando uma touca de EEG com 36 eletrodos de Ag/AgCl, incluindo eletrodos posicionados nos mastoides esquerdo e direito, com organização conforme ilustrado na Figura 3.1. Os eletrodos foram organizados em 43 pares bipolares, permitindo o registro diferencial dos sinais. Os cabos de cada par bipolar foram torcidos para minimizar a indução de ruído gerado pelos gradientes magnéticos do *scanner* e pelos movimentos da cabeça no campo magnético principal. A descrição da organização dos pares bipolares está apresentada na tabela 3.1. Essa configuração também

gerou a redundância na aquisição, o que garante a disponibilidade de dados mesmo em casos onde alguns canais precisavam ser descartados devido à presença de ruído (48).

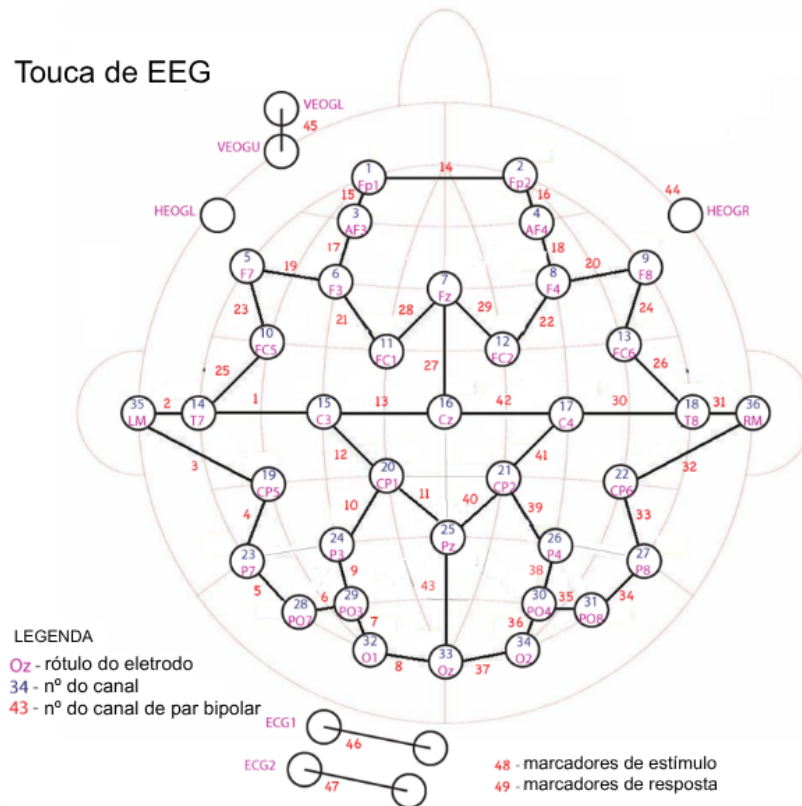


Figura 3.1 – Touca de EEG compatível com fMRI, com 32 canais no sistema 10-20 estendido.

Fonte: Adaptado de Walz et al. 2013 (18).

Canal	Par Bipolar	Canal	Par Bipolar
1	C3-T7	23	F7-FC5
2	T7-LM	24	FC6-F8
3	LM-CP5	25	FC5-T7
4	CP5-P7	26	T8-FC6
5	P7-PO7	27	Cz-Fz
6	PO7-PO3	28	Fz-FC1
7	PO3-O1	29	FC2-Fz
8	O1-Oz	30	T8-C4
9	PO3-P3	31	RM-T8
10	P3-CP1	32	CP6-RM
11	Pz-CP1	33	P8-CP6
12	CP1-C3	34	PO8-P8
13	Cz-C3	35	PO4-PO8
14	Fp2-Fp1	36	O2-PO4
15	Fp1-AF3	37	Oz-O2
16	AF4-Fp2	38	P4-PO4
17	AF3-F3	39	CP2-P4
18	F4-AF4	40	CP2-Pz
19	F3-F7	41	C4-CP2
20	F8-F4	42	C4-Cz
21	FC1-F3	43	Pz-Oz
22	F4-FC2		

Tabela 3.1 – Atribuição de canais e pares bipolares da touca EEG/fMRI.

Fonte: Walz et al. 2013 (18).

Os sinais de EEG foram amostrados a uma taxa de 1 kHz, o que fornece alta resolução temporal e facilita a remoção dos artefatos de gradiente gerados pelo *scanner* de ressonância magnética. Além disso, o sistema de EEG foi sincronizado com o relógio do *scanner* por meio do envio de pulsos digitais do tipo *transistor-transistor logic* (TTL) no início de cada aquisição de imagem funcional. Esses pulsos são utilizados para marcar, com precisão temporal, o momento em que cada volume de fMRI é adquirido, permitindo alinhar os registros de EEG com os dados de imagem durante o processamento posterior (48).

Durante a aquisição, a impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 20 k Ω , por meio da inclusão de resistores de 10 k Ω incorporados em cada eletrodo para garantir a segurança dos participantes (48).

3.3.2 Aquisição de fMRI

As imagens de ressonância magnética funcional foram adquiridas utilizando um *scanner* Philips Achieva de 3 Tesla (Philips Medical Systems, EUA). As imagens funcionais foram obtidas continuamente utilizando uma sequência do tipo *echo-planar imaging* (EPI), uma técnica de aquisição rápida utilizada em estudos de fMRI, que permite adquirir imagens do cérebro de forma repetida ao longo do tempo para observar variações no sinal BOLD associadas à atividade cerebral (48).

Os parâmetros de aquisição foram:

- tempo de repetição (TR): 2000 ms
- tempo de eco (TE): 25 ms
- resolução espacial no plano: 3 mm
- espessura de corte: 4 mm
- número de cortes: 32
- matriz de aquisição: 64 $\times$ 64 voxels

Além das imagens funcionais, foram adquiridas imagens adicionais para gerar o registro espacial e melhorar a localização anatômica das ativações cerebrais. Para cada participante, foi obtida uma imagem EPI de alta resolução com voxels de 2 $\times$ 2 $\times$ 2 mm e uma imagem anatômica estrutural do tipo SPGR (*spoiled gradient recalled*) com resolução isotrópica de 1 $\times$ 1 $\times$ 1 mm. Essas imagens estruturais são utilizadas para alinhar os dados funcionais com a anatomia cerebral do participante durante as etapas de processamento e análise dos dados (48).

3.4 Ambiente Computacional e Ferramentas de Processamento

Para o processamento dos dados de EEG-fMRI, foi utilizado um computador com capacidade adequada para lidar com as etapas de análise, como pré-processamento e extração de resultados. As principais características do computador, assim como os softwares utilizados no processamento dos dados, estão apresentadas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Especificações do ambiente computacional utilizado

Componente	Especificação
Processador	Intel® Core™ i5-13450HX (13 ^a geração, 10 núcleos)
Memória RAM	16 GB
Sistema Operacional	Ubuntu 22.04.5 LTS (64 bits)
Processamento fMRI	fMRIPrep e FSL (FEAT)
Processamento EEG	Python com a biblioteca MNE-Python

3.5 Processamento dos dados de EEG

O processamento dos dados de EEG foi realizado utilizando a biblioteca *MNE-Python*, muito utilizada em análise de sinais eletrofisiológicos em neurociência. As etapas incluíram pré-processamento dos sinais, remoção de artefatos, segmentação em épocas sincronizadas ao estímulo e cálculo dos potenciais relacionados a eventos (ERPs).

3.5.1 Preparação e organização dos dados de EEG

Os dados de EEG disponibilizados no banco de dados original estavam armazenados em arquivos no formato `.mat`. Para que fosse possível executar o processamento utilizando as ferramentas da biblioteca MNE-Python, esses dados foram convertidos para o formato `.set`, pelo software *EEGLAB*.

Durante essa etapa, foram selecionados os 34 canais de EEG do sistema de aquisição original. Além desses, foram mantidos os canais auxiliares presentes nos dados, incluindo o eletrocardiograma (ECG), o canal de estímulo (*Stim*) e o canal de resposta comportamental (*Resp*). Esses canais adicionais foram preservados no conjunto de dados para permitir a identificação dos eventos experimentais e o monitoramento das respostas dos participantes. Além disso, também foram mantidos dois canais de eletrooculograma (EOG), correspondentes aos movimentos oculares horizontais e verticais, utilizados posteriormente na identificação de artefatos oculares durante o pré-processamento. As coordenadas espaciais dos eletrodos foram adicionadas com base em um arquivo de localização, disponibilizado pelo banco de dados, contendo a disposição dos 34 canais de EEG no escalpo.

Os eventos experimentais foram identificados a partir do canal de estímulo (*Stim*), que codifica digitalmente o tipo de estímulo apresentado em cada momento do experimento. Nesse canal, valores iguais a 125 indicam a apresentação de estímulos do tipo *standard*,

enquanto valores iguais a 150 indicam estímulos do tipo *target*, permitindo determinar o instante de início de cada estímulo apresentado durante o experimento.

3.5.2 Pré-processamento do EEG

Após a importação dos dados de EEG (.set) para o ambiente Python, os sinais foram inicialmente avaliados no domínio da frequência por meio da estimativa da densidade espectral de potência (*Power Spectral Density* – PSD), utilizando as funções disponíveis na biblioteca *MNE-Python*, com base no método de Welch. Essa análise foi realizada com o objetivo de verificar o espectro do sinal e identificar a presença de ruídos e artefatos, como interferência de rede elétrica e componentes de baixa frequência. Orientando as decisões de pré-processamento subsequentes, como a escolha dos parâmetros de filtragem.

Em seguida, foi aplicado um filtro passa-alta de 1 Hz com o objetivo de remover componentes de baixa frequência do sinal, como variações muito lentas e *offset* gerados por ruídos de corrente contínua (22).

Posteriormente, os sinais foram re-referenciados para a média de todos os eletrodos (*average reference*). Canais auxiliares relacionados à atividade ocular (EOG) e cardíaca (ECG) foram identificados e utilizados durante o processo de remoção de artefatos.

Para reduzir a influência de artefatos fisiológicos, como piscadas, movimentos oculares e atividade cardíaca, foi aplicada a técnica de *Independent Component Analysis* (ICA). A escolha dessa abordagem permite preservar a maior quantidade possível de dados, enquanto a rejeição de épocas eliminaria completamente trechos do sinal afetados por artefatos. A ICA permite separar e remover apenas os componentes associados ao ruído, preservando a atividade cerebral do sinal ao longo do registro. Componentes associados a artefatos foram identificados automaticamente com base na correlação com os canais EOG e ECG e posteriormente revisados manualmente por inspeção visual de suas topografias. Por fim, componentes identificados como artefatos foram removidos do sinal.

Após a remoção dos artefatos, foi aplicado um filtro passa-baixa de 40 Hz para preservar apenas as frequências relevantes para a análise de PREs. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas (*epochs*) sincronizadas aos eventos experimentais do paradigma *oddball*, com janela temporal de -200 ms a 800 ms em relação ao estímulo. Foi aplicada correção de linha de base utilizando o intervalo pré-estímulo.

3.5.3 Extração do componente P300

Após o pré-processamento, as épocas correspondentes às condições *target* e *standard* foram separadas e submetidas à média entre tentativas para a obtenção dos PREs. A análise do componente P300 foi realizada no eletrodo parietal Pz, região onde esse componente apresenta tipicamente maior amplitude. A latência e a amplitude do P300 foram estimadas a partir do pico positivo máximo observado na janela temporal entre aproximadamente

250 ms e 500 ms após a apresentação do estímulo. Além da análise temporal do PREs, também foram gerados mapas topográficos do sinal em torno da latência do pico do P300, permitindo visualizar a distribuição espacial da atividade elétrica associada ao componente.

3.6 Processamento dos dados de fMRI

Os dados de fMRI utilizados neste estudo foram pré-processados utilizando o *fMRIPrep*, versão 25.1.3 (49, 50), um pipeline padronizado para o pré-processamento de dados de neuroimagem (Research Resource Identifier (RRID): SCR_016216). O *fMRIPrep* é baseado no framework *Nipype* (51, 52) (RRID: SCR_002502) e integra diferentes ferramentas especializadas para o processamento de imagens anatômicas e funcionais. O mesmo fluxo de pré-processamento foi aplicado a todos os participantes.

3.6.1 Pré-processamento dos Dados Anatômicos

As imagens anatômicas ponderadas em T1 (T1w), que apresentam alta resolução espacial e alto contraste entre a substância branca e cinzenta, foram inicialmente corrigidas com relação à não uniformidade de intensidade, esse procedimento reduz variações espaciais de intensidade causadas por não homogeneidade do campo magnético. Em seguida, foi realizada a remoção de tecidos não cerebrais, como couro cabeludo e crânio, para isolar o volume cerebral para as etapas subsequentes de análise.

Posteriormente, as imagens foram segmentadas em três classes principais de tecido cerebral: substância cinzenta (GM), substância branca (WM) e líquido cerebrospinal (CSF). Essas segmentações são utilizadas para diferentes procedimentos de correção e modelagem de ruído fisiológico durante a análise dos dados funcionais.

As superfícies corticais também foram reconstruídas a partir das imagens anatômicas, permitindo uma representação detalhada da geometria do córtex cerebral. Por fim, as imagens anatômicas foram normalizadas para o espaço padrão MNI152NLin2009cAsym, possibilitando a comparação entre participantes em um sistema de coordenadas comum.

3.6.2 Pré-processamento dos Dados Funcionais

As séries temporais BOLD foram corrigidas com relação a artefatos de movimentos da cabeça durante a aquisição, com a estimativa dos parâmetros de translação e rotação em relação a um volume de referência. Em seguida, as imagens funcionais foram alinhadas à imagem anatômica estrutural por meio de um procedimento de co-registro baseado em contornos (*boundary-based registration*), possibilitando o alinhamento correto entre dados funcionais e anatômicos.

Para reduzir a influência de fontes de ruído não relacionadas à atividade neuronal, foram estimados regressores de confundimento, incluindo parâmetros de movimento da

cabeça, deslocamento quadro a quadro (FD) (magnitude do movimento entre volumes consecutivos), DVARS (variações na intensidade do sinal BOLD entre volumes) e sinais médios extraídos de máscaras de substância branca, líquido cefalorraquidiano e cérebro total. Adicionalmente, foram estimados componentes fisiológicos utilizando o método *CompCor* (53), nas variantes anatômica (aCompCor) e temporal (tCompCor), removendo a variância associada a flutuações fisiológicas e instabilidades do *scanner*.

As séries temporais desses regressores foram expandidas com derivadas temporais e termos quadráticos, permitindo capturar variações dinâmicas relacionadas ao movimento e a ruídos fisiológicos residuais. Quadros com deslocamento excessivo foram identificados com base em limiares de FD e DVARS, conforme a implementação padrão do *fMRIPrep*. Por fim, todas as etapas de reamostragem espacial foram realizadas em uma única etapa de interpolação, combinando as transformações de correção de movimento, co-registro e normalização espacial, com o objetivo de minimizar erros de interpolação e preservar a qualidade dos dados.

3.7 Análise Estatística da fMRI

3.7.1 Modelo Linear Generalizado

A análise estatística dos dados de fMRI foi realizada utilizando o Modelo Linear Geral (GLM), implementado no software FSL. O GLM é uma abordagem estatística utilizada em estudos de fMRI para modelar a série temporal do sinal BOLD em cada voxel como uma combinação linear de diferentes regressores. Esses regressores representam efeitos experimentais de interesse e fontes de variação não relacionadas à tarefa (30, 54).

No modelo, foram incluídos regressores correspondentes às condições experimentais do paradigma *oddball* auditivo, representadas pelos estímulos *target* e *standard*. Esses regressores foram construídos a partir dos tempos de apresentação dos estímulos e convoluídos com a função de resposta hemodinâmica canônica (HRF). Essa convolução é necessária pois o aumento do sinal BOLD não ocorre imediatamente após a atividade neuronal, apresentando um atraso característico de alguns segundos antes de atingir seu pico. A convolução com a HRF torna possível estimar a resposta BOLD esperada ao longo do tempo em função dos eventos experimentais (32, 30). Além dos regressores experimentais, foram incluídos no modelo os parâmetros de movimento da cabeça estimados durante o pré-processamento como regressores de confundimento (*nuisance regressors*), com o objetivo de reduzir a influência de artefatos relacionados ao movimento durante a aquisição das imagens (49).

3.7.2 Definição dos Contrastes

A partir do modelo estimado, foram definidos contrastes lineares para investigar os padrões de ativação cerebral associados às diferentes condições do experimento. Foram gerados os resultados dos contrastes relacionados aos estímulos *target* ($\text{target} > \text{baseline}$), *standard* ($\text{standard} > \text{baseline}$) e ao efeito do paradigma *oddball* ($\text{target} > \text{standard}$). Esses contrastes permitem identificar, respectivamente, as regiões cerebrais associadas ao processamento dos estímulos raros, ao processamento dos estímulos frequentes e às diferenças de ativação relacionadas à detecção de estímulos raros no paradigma *oddball* (54).

3.8 Integração e Análise EEG-fMRI

Os PREs refletem respostas neuronais calculadas em relação ao *baseline* e foram estimados separadamente para os ensaios *target* e *standard* nos dados de EEG, dessa forma os contrastes $\text{target} > \text{baseline}$ e $\text{standard} > \text{baseline}$ foram utilizados para realizar uma comparação qualitativa entre as respostas hemodinâmicas observadas na fMRI e a topografia dos PREs correspondentes. Essa abordagem verifica se as áreas ativadas da distribuição topográfica do PREs correspondem espacialmente às áreas de ativação BOLD significativas (55, 56).

Resultados e Discussões

Este capítulo apresenta os resultados do processamento dos dados descritos no capítulo 3 e discute suas implicações, incluindo a análise de PREs e mapas de ativação BOLD do paradigma *oddball* auditivo.

4.1 Processamento dos dados de EEG

4.1.1 Detecção de artefatos fisiológicos

Artefatos oculares

A Figura 4.1 mostra um mapa de cores (*heatmap*) das épocas do canal de Eletrooculograma (EOG) extraídas em torno dos eventos de piscada detectados automaticamente pelo MNE-Python, onde cada linha horizontal corresponde a uma piscada individual detectada durante a *run*. Abaixo do mapa é apresentada a média das épocas, mostrando um pico de grande amplitude centrado em $t = 0$ s. O $t = 0$ s é o momento do início do estímulo, e esse resultado demonstra que artefatos como piscadas contaminam o sinal EEG podendo resultar na exclusão de *trials* inteiras caso não sejam identificados e removidos, além de deformar os resultados dos cálculos das médias caso não sejam subtraídos antes da análise dos PREs (57).

A Figura 4.2 apresenta a distribuição espacial e temporal do artefato ocular no sinal de EEG. O gráfico do tipo *butterfly* mostra o sinal simultâneo de todos os canais, enquanto os mapas topográficos ilustram a distribuição espacial da atividade elétrica no escalpo em instantes próximos ao evento de piscada. O padrão de distribuição espacial, com maior amplitude nos canais frontais, é consistente com a literatura de separação de fontes em EEG, que demonstra que a captação elétrica das piscadas diminui com o aumento da distância do eletrodo aos olhos, aparecendo geralmente sobre as regiões frontais. (39)

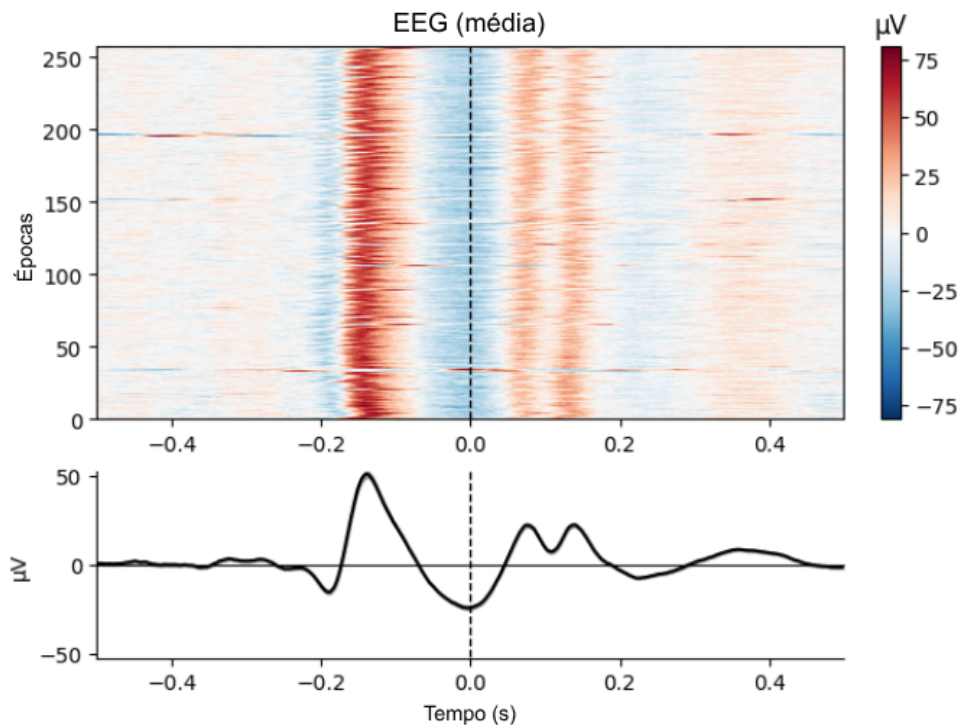


Figura 4.1 – Mapa de cores das épocas de piscadas oculares detectadas automaticamente em uma *run*.

Fonte: Autoral.

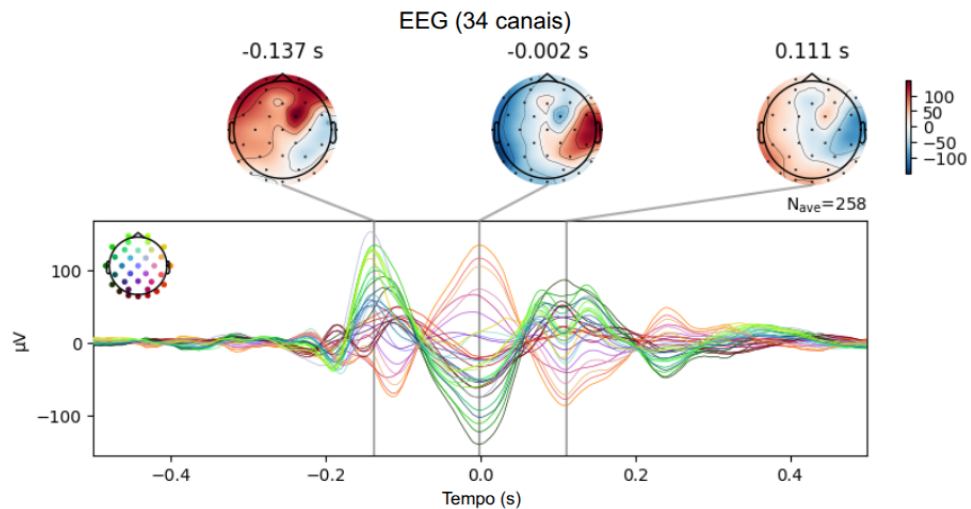


Figura 4.2 – Distribuição temporal e espacial do artefato ocular no sinal de EEG. Foram detectadas 258 piscadas nessa *run*.

Fonte: Autoral.

Artefatos cardíacos

As Figuras 4.3 e 4.4 apresentam os resultados da detecção de artefatos associados aos batimentos cardíacos a partir do canal de Eletrocardiograma (ECG), mostrando respectivamente o mapa de cores das épocas extraídas em torno dos eventos de batimento cardíaco detectados pelo *MNE-Python*, e a distribuição temporal do sinal nos diferentes canais de EEG, junto com mapas topográficos da atividade elétrica associada a esses artefatos.

Sinais cardíacos também contaminam os sinais de EEG, sendo considerados uma fonte significativa de ruído (39). Em experimentos simultâneos de EEG-fMRI, a interação entre a pulsação cardíaca e o campo magnético do scanner gera o artefato de pulso, também chamado de BCG. Esse efeito não está ligado apenas à atividade elétrica do coração, mas também a fatores mecânicos e hemodinâmicos, como movimentos da cabeça gerado pelo pulso cardíaco, a expansão do escalpo e efeitos do fluxo sanguíneo no campo magnético (58, 59). Ter o registro de um canal de ECG dedicado ajuda na identificação desses eventos biológicos (41), por meio da sincronização com o complexo QRS (58). Além disso, o mapeamento das distribuições espaciais e temporais desses artefatos permite a aplicação de métodos de correção, como a Projeção de Sinal-Espaço (SSP) (41) ou ICA (39).

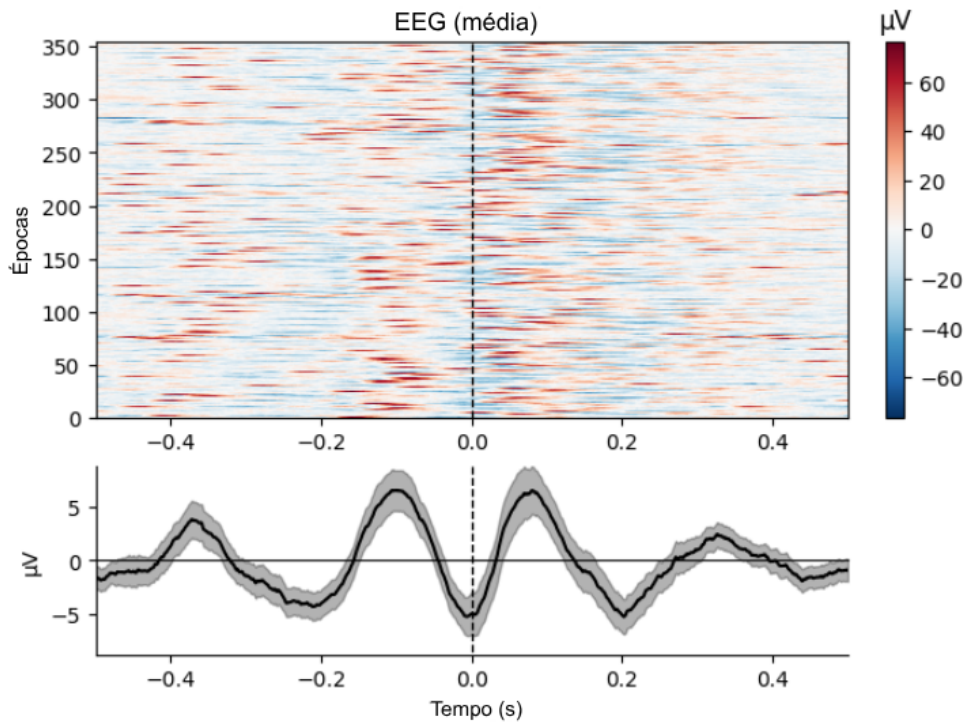


Figura 4.3 – Mapa de cores das épocas associadas aos batimentos cardíacos detectados em uma *run*.

Fonte: Autoral.

A análise dos dados revelou a detecção de 355 eventos cardíacos ao longo da *run*. Considerando um TR de 2 s e 170 volumes por *run*, a duração total foi de 340 s (5 min e 40 s) esse valor corresponde a cerca de 63 bpm, compatível com a frequência cardíaca de repouso (60–80 bpm), indicando consistência fisiológica dos dados. O mapa topográfico médio desses eventos (Figura 4.4) apresenta um padrão espacial consistente com distribuições dipolares, frequentemente observadas em artefatos BCG em EEG-fMRI (58). A média das épocas sincronizadas ao ECG mostrou uma deflexão periódica, com amplitude em torno de 20 μV em diferentes canais, evidenciando o impacto significativo desse artefato no sinal de EEG bruto (59).

Esses resultados confirmam a presença e a consistência dos artefatos cardíacos nos dados analisados, justificando a aplicação de métodos de correção nas etapas seguintes.

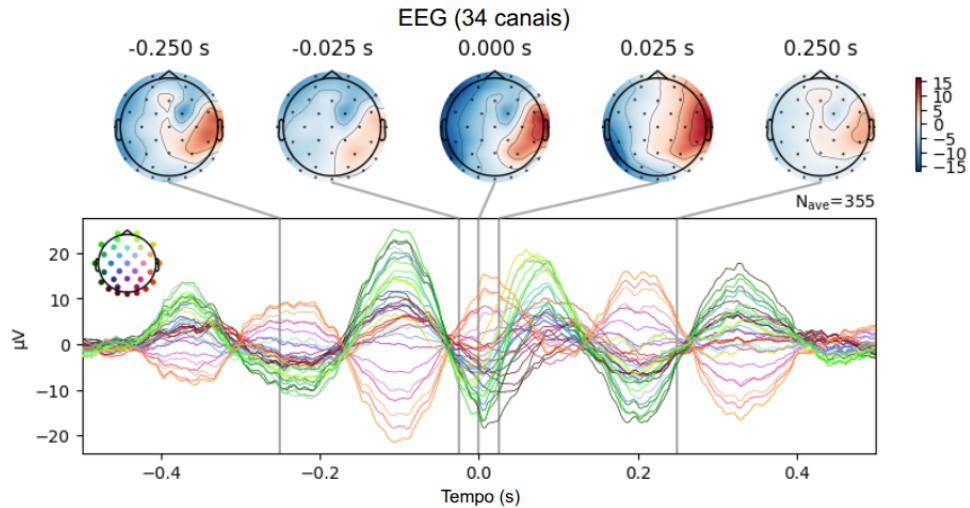


Figura 4.4 – Distribuição temporal e espacial do artefato cardíaco no sinal de EEG. Foram detectados 355 artefatos cardíacos nessa *run*.

Fonte: Autoral.

4.1.2 Análise espectral do sinal

As Figuras 4.5 e 4.6 apresentam respectivamente os resultados da análise da densidade espectral de potência (PSD) de uma das *runs* de um sujeito antes e após a aplicação dos filtros digitais passa-alta de 1Hz e passa-baixa de 40Hz. Na Figura 4.5 é possível observar que os componentes estão distribuídos em uma ampla faixa de frequências, incluindo picos de maior energia e um "vale" em torno de 60 Hz, refletindo a remoção do ruído de rede elétrica (*line noise*) (60, 39).

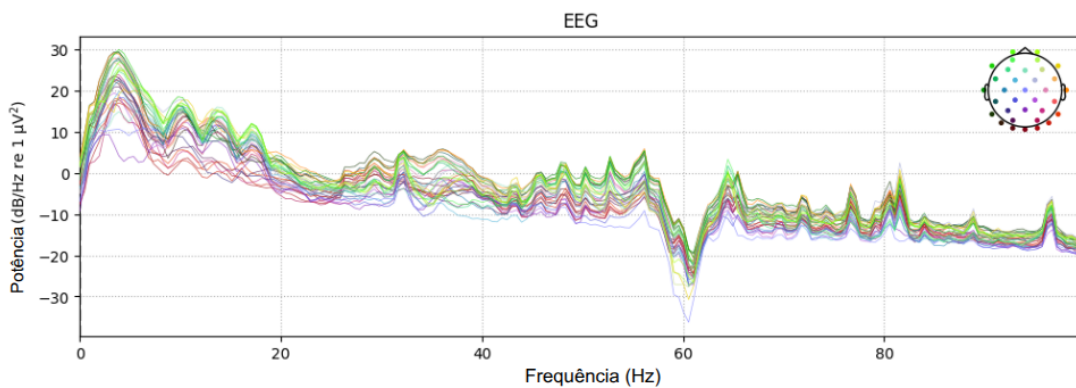


Figura 4.5 – PSD do sinal de EEG bruto em uma *run* de um participante.

Fonte: Autoral.

Já a Figura 4.6 apresenta o espectro após a etapa de filtragem. A atenuação das frequências abaixo de 1 Hz remove os desvios de corrente contínua (DC), essa etapa é importante, pois a literatura demonstra que esses artefatos podem interagir com potenciais da pele, por meio da diferença de potencial elétrico gerado entre o eletrodo e a pele ou por meio do aumento da condutividade ao lidar com variações de hidratação e sudorese, introduzindo ruídos nas frequências mais baixas do sinal de EEG (60). Paralelamente, a atenuação das frequências acima de 40 Hz resulta na eliminação de artefatos musculares

e ruídos residuais de rede, gerando pouco impacto sobre os componentes cerebrais de interesse (60, 57).

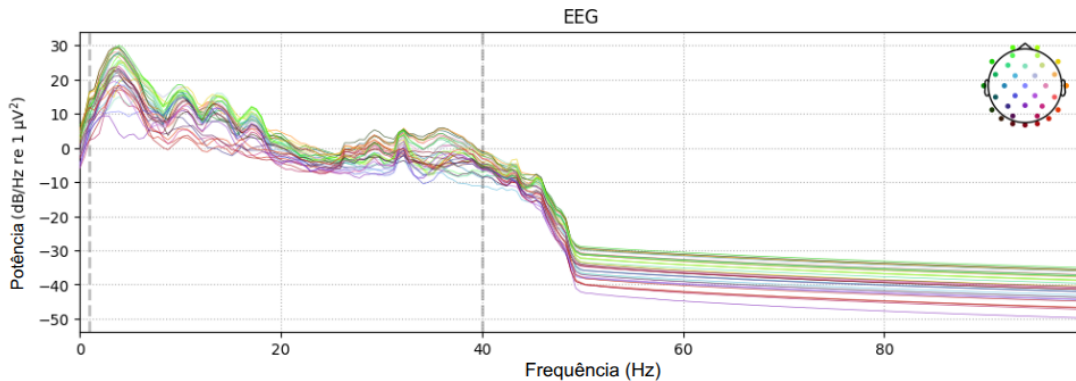


Figura 4.6 – PSD do sinal de EEG após a aplicação dos filtros passa-alta e passa-baixa.

Fonte: Autoral.

4.1.3 Remoção de artefatos por ICA

A Figura 4.7 apresenta uma comparação temporal do sinal de EEG antes e após a remoção de artefatos utilizando ICA. Conforme fundamentado pela literatura, a aplicação dessa técnica se baseia no princípio de que sinais cerebrais e artefatos biológicos, como movimentos oculares e atividade muscular, possuem dinâmicas temporais independentes que se misturam linearmente nos sensores do escalpo (39).

A análise dos painéis mostra o impacto prático dessa separação cega de fontes (*blind source separation*). O painel central, que ilustra a *GFP*, demonstra a eliminação de picos de ruído que apresentavam grande energia. Isso ocorre porque artefatos geram potenciais elétricos de magnitude significativamente maior do que a atividade sináptica cortical (39).

Os painéis superior e inferior ilustram a grande redução de deflexões rápidas e bruscas, além da estabilização do sinal. Diferente dos métodos de rejeição simples de épocas, que poderiam resultar em perdas de dados, a filtragem espacial feita pela ICA permite subtrair apenas a contribuição do artefato (39).

4.2 Potenciais Relacionados a Eventos

4.2.1 Resultados individuais

A Figura 4.8 apresenta os PREs obtidos para o sujeito 10 no eletrodo Pz, para as condições *target* e *standard* do paradigma *oddball* auditivo. É possível observar que a resposta associada ao estímulo *target* apresenta uma deflexão positiva após aproximadamente 250 ms. O pico máximo dessa deflexão ocorre em 371 ms, com amplitude de 8,18 μV . A resposta ao estímulo *standard* apresenta amplitude inferior durante o mesmo intervalo

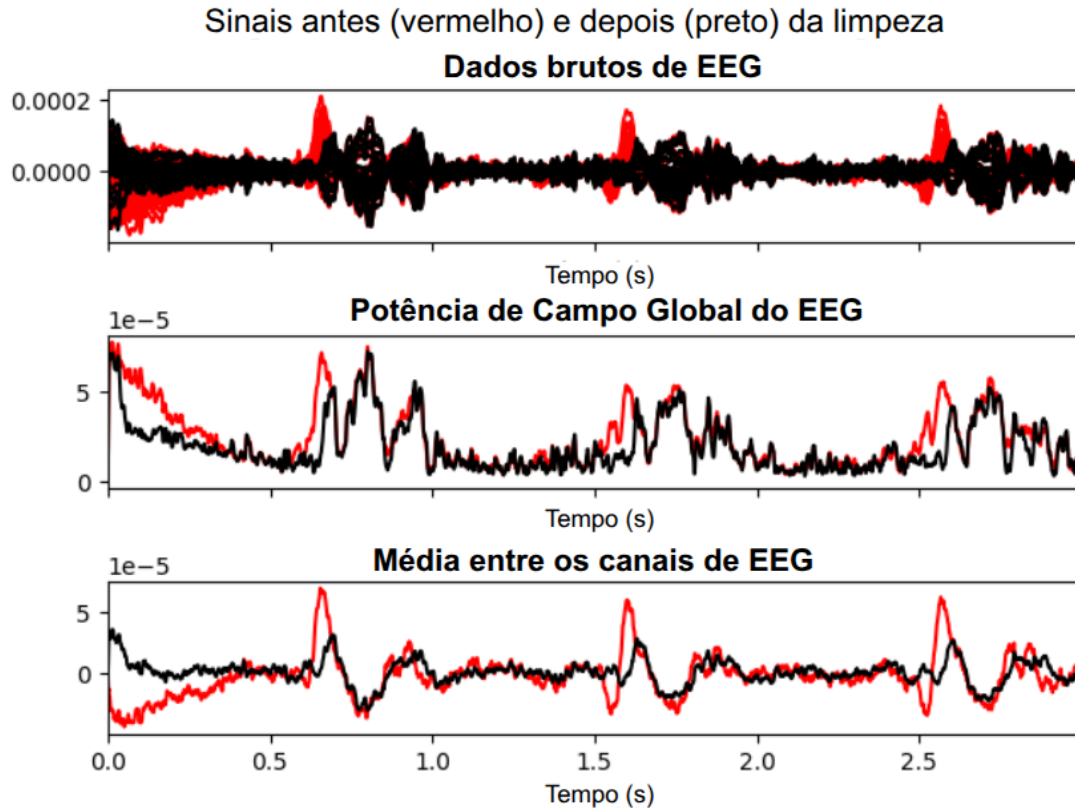


Figura 4.7 – Comparação do sinal de EEG antes (vermelho) e após (preto) a remoção de artefatos via ICA. Painel superior: série temporal dos dados de EEG brutos, trazendo a análise da alteração de picos de alta amplitude após a remoção dos componentes associados a artefatos. Painel central: potência de campo global *Global Field Power - GFP*, apresentando a medida escalar que resume a força do campo elétrico sobre todo o escalpo, onde é possível observar a eliminação dos primeiros picos de maior energia após a aplicação da ICA. Painel inferior: média aritmética entre todos os canais de EEG, evidenciando o nível de estabilização do sinal e a redução de deflexões abruptas após o processo de limpeza.

Fonte: Autoral.

temporal. Esse padrão de resposta é compatível com o componente P300 em paradigmas *oddball* (57).

A Figura 4.9 apresenta a distribuição espacial da atividade elétrica nos três intervalos temporais analisados. Entre 0,346 s e 0,394 s, observa-se uma região de potencial positivo concentrada nas áreas centrais e parietais do escalpo, essa localização coincide com a literatura, que indica máxima amplitude do P3 no eletrodo Pz (57).

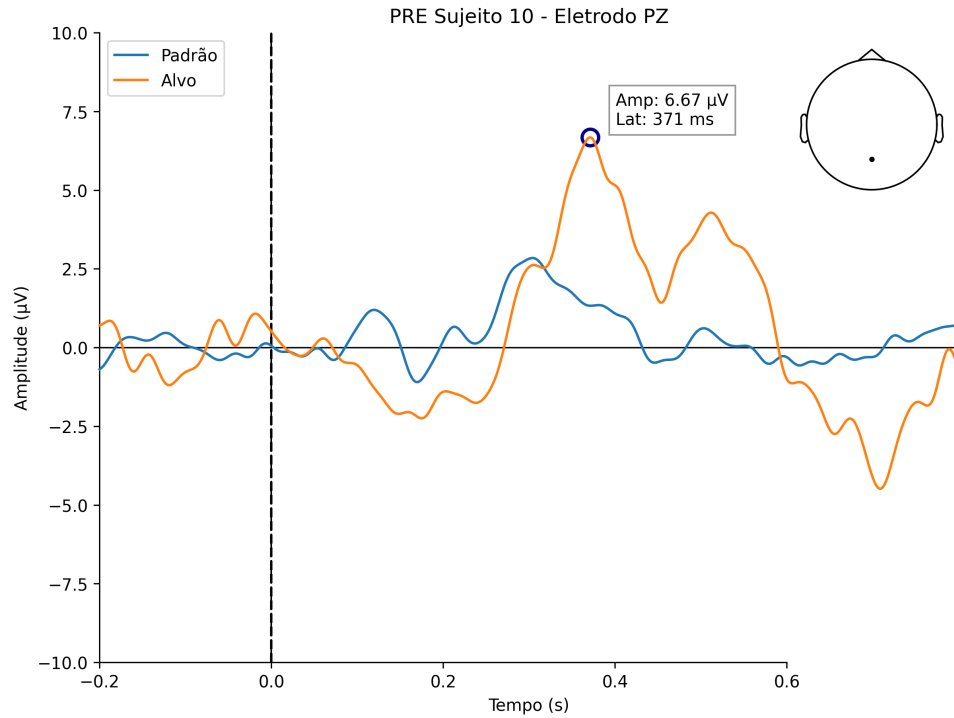


Figura 4.8 – PREs do sujeito 10 no eletrodo Pz para as condições *target* e *standard*. A linha laranja representa a resposta ao estímulo *target* e a linha azul representa a resposta ao estímulo *standard*.

Fonte: Autoral.

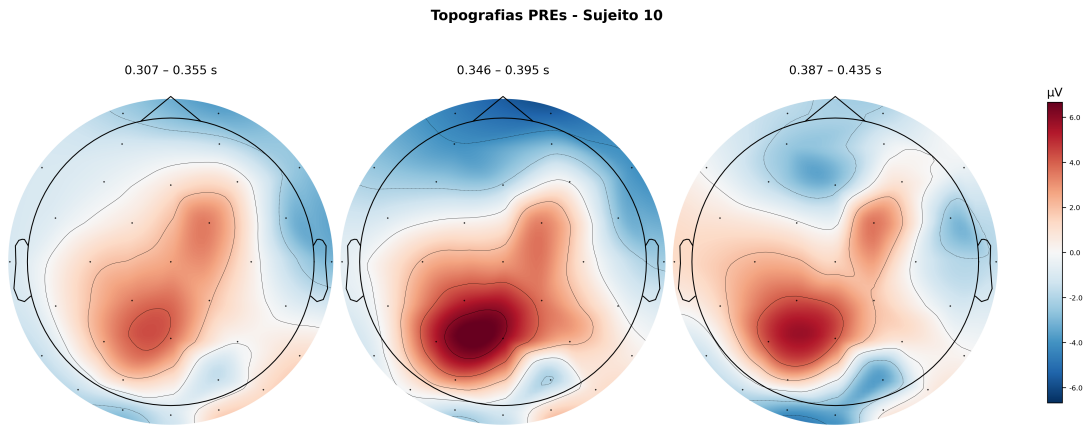


Figura 4.9 – Mapas topográficos da atividade elétrica média em três janelas temporais para o sujeito 10, ilustrando a distribuição espacial da atividade elétrica no scalp.

Fonte: Autoral.

A análise individual focou no eletrodo Pz devido à sua forte associação com o sub-componente P3b. Como foi discutido na revisão de literatura, a família P300 se divide em P3a (frontal, associada à atenção automática *bottom-up*) e P3b (parietal, relacionado ao controle voluntário da atenção *top-down*) (16, 26). Embora o paradigma auditivo recrute áreas frontais, a escolha pelo foco na região parietal está relacionada ao objetivo central deste trabalho: a integração qualitativa com a fMRI para identificar a rede de detecção e interpretação cognitiva do estímulo. Como o P3b reflete a atualização da memória de trabalho, apresentando informações sobre o processamento do estímulo *target*, o eletrodo Pz foi adotado como referência espacial principal pois tem a capacidade de

captar a atividade elétrica parietal característica das tarefas de decisão consciente, que no contexto deste experimento, envolveram a detecção e a resposta motora de pressionar o botão ao identificar o estímulo alvo.

4.2.2 Justificativa para a exclusão de sujeitos

Os sujeitos 03 e 15 foram excluídos das análises de média de grupo devido à baixa confiabilidade do componente P300 identificado em seus dados de EEG. Diferente de artefatos mais estáveis, como piscadas, o BCG apresenta natureza não estacionária, variando ao longo do tempo em função de micro-movimentos corporais e da dinâmica cardíaca no ambiente do campo magnético (61–63). Essa característica viola uma das principais premissas da ICA, que assume fontes estatisticamente independentes e relativamente estacionárias, tornando a decomposição menos confiável nesses casos (64, 65, 61).

A Figura 4.10 apresenta os PREs no eletrodo Pz para o sujeito 03, onde se observa uma deflexão positiva na janela temporal esperada para o P300 (aproximadamente 300–400 ms). No entanto, essa resposta não apresenta uma diferenciação clara entre as condições alvo e padrão, uma vez que as curvas mostram um ruído comum às duas condições e alternam qual condição apresenta maior amplitude. Além disso, é perceptível a presença de atividade de baixa frequência, o que pode ser considerado um indicativo de contaminação por artefatos fisiológicos, como o BCG, que domina o sinal em faixas de até 20 Hz (66, 62). A análise topográfica do sujeito 03 (Figura 4.11) reforça essa interpretação. Nas janelas temporais correspondentes ao pico observado, a distribuição espacial da atividade elétrica não apresenta o padrão centro-parietal típico do P300, com máximo em regiões parietais médias. Em vez disso, é possível observar uma maior atividade elétrica em regiões periféricas e occipitais, além de apresentar um padrão espacial inconsistente ao longo do tempo. Essas características são compatíveis com a presença de artefato de BCG (67, 58), caracterizado por atividade rítmica de baixa frequência, variabilidade espacial acentuada e maior contribuição em eletrodos periféricos (67, 61), podendo simular componentes do tipo PREs, incluindo o P300, quando não são completamente removidos durante o pré-processamento (65, 68).

Para o sujeito 15 (Figuras 4.12 e 4.13), foi observado um padrão diferente. Não há evidência clara de um componente P300 bem definido no eletrodo Pz, o sinal apresentou baixa amplitude e pouca diferenciação entre as condições alvo e padrão. Além disso, foi observada elevada variabilidade, indicando baixa relação sinal-ruído. A análise topográfica também não apresenta o padrão centro-parietal esperado, mostrando uma distribuição espacial difusa e pouco consistente ao longo do tempo. Esse conjunto de características indica ausência de um PREs confiável. Uma possível explicação é a dificuldade na separação entre atividade neural e artefatos fisiológicos durante o pré-processamento, uma vez que a sobreposição entre essas fontes pode levar tanto à remoção incompleta do ruído quanto à

atenuação do próprio sinal de interesse durante a aplicação da ICA, como observado neste sujeito (65, 64).

A decisão de exclusão foi baseada em critérios práticos descritos na literatura para avaliação da qualidade de dados em EEG-fMRI. Estudos demonstram que, mesmo após aplicação de métodos de correção como *Average Artifact Subtraction* (AAS), *Optimal Basis Set* (OBS), *Independent Component Analysis* (ICA) ou abordagens híbridas, podem permanecer resíduos significativos de BCG em alguns indivíduos, comprometendo a interpretação de PREs e análises subsequentes (64, 65, 61). Nesse contexto, é recomendado a utilização de estratégias de validação como: (i) verificação da morfologia, latência e topografia dos componentes em relação ao esperado, (ii) inspeção de padrões rítmicos compatíveis com atividade cardíaca, e (iii) avaliação da distribuição espacial do sinal (65, 68). Especificamente, a literatura sugere que dados devem ser considerados não confiáveis quando o componente de interesse: (i) apresenta topografia incompatível com o padrão esperado, por exemplo, ausência de máximo centro-parietal no caso do P300, (ii) é dominado por atividade em regiões periféricas ou occipitais (67, 61), e (iii) apresenta baixa consistência morfológica entre condições ou indícios de oscilação rítmica residual (65).

No caso dos sujeitos 03 e 15, esses critérios foram atendidos, mesmo que por razões distintas: o sujeito 03 apresentou forte indicação de contaminação por artefato fisiológico com padrão espacial incompatível, enquanto o sujeito 15 apresentou ausência de um componente P300 confiável associada à baixa relação sinal-ruído após o processamento dos dados. Dessa forma, esses sujeitos foram excluídos das análises de média de grupo, a fim de preservar a validade e interpretabilidade dos resultados.

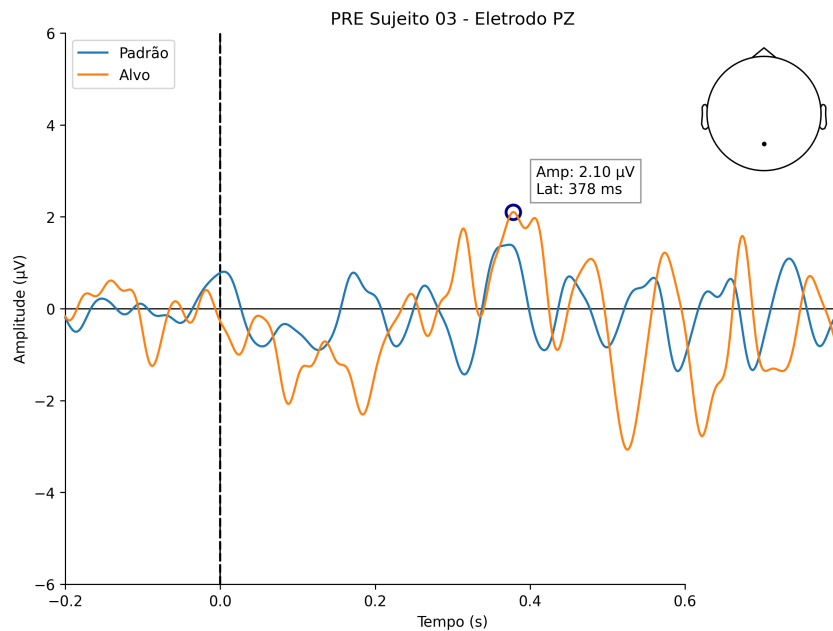


Figura 4.10 – Potenciais relacionados a eventos no eletrodo Pz para o sujeito 03.

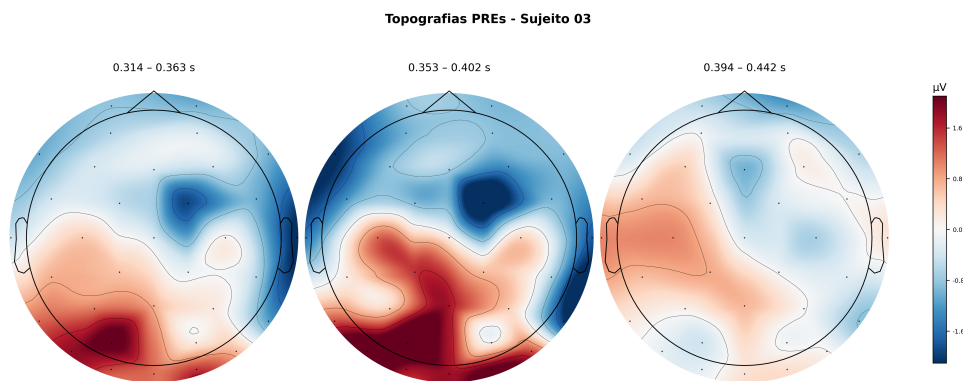


Figura 4.11 – Topografias dos PREs para o sujeito 03 em diferentes janelas temporais.

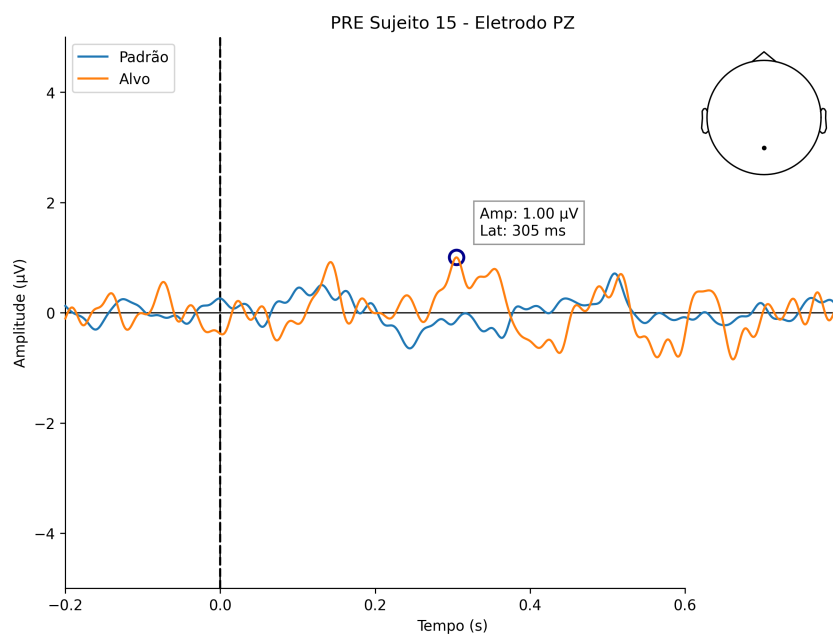


Figura 4.12 – Potenciais relacionados a eventos no eletrodo Pz para o sujeito 15.

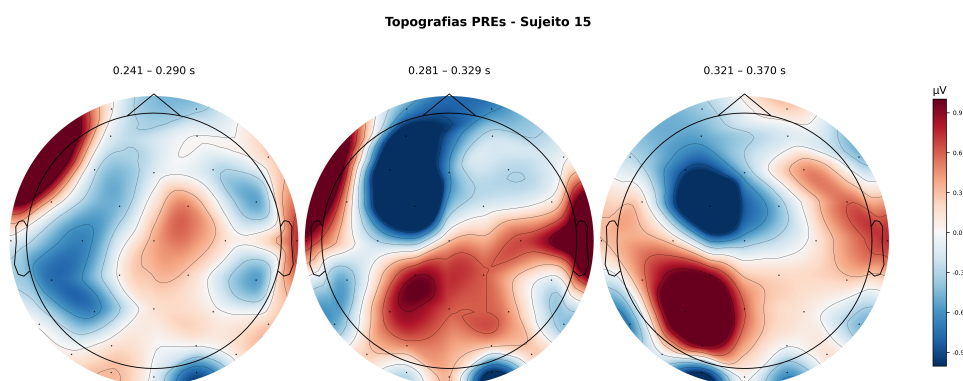


Figura 4.13 – Topografias dos PREs para o sujeito 15 em diferentes janelas temporais.

4.2.3 Resultados da média do grupo (Grand Average)

A Figura 4.14 apresenta as formas de onda médias dos ERPs registradas no eletrodo Pz para os 15 participantes analisados no estudo, para as condições *target* e *standard* do paradigma *oddball*. A resposta ao estímulo *target* apresenta um pico positivo com amplitude média de $3,32 \mu\text{V}$ e latência de 386 ms. Mesmo que a curva da média global seja mais suavizada em comparação aos resultados dos sujeitos individuais o potencial evocado mantém a diferença de amplitude e latência em relação ao estímulo *standard*.

Essa atenuação na amplitude máxima e a suavização do formato da onda são fenômenos metodológicos que fazem parte da criação de uma *Grand Average* (57). Conforme fundamentado na literatura, a variabilidade anatômica e cognitiva entre os sujeitos faz com que o instante exato do pico de atividade elétrica ocorra em latências diferentes para cada participante. Dessa forma, o processo de média global sobrepõe os picos desalinhados temporalmente, resultando em uma onda com amplitude geral menor e forma mais larga do que as formas de ondas observadas nos resultados de um único indivíduo (57).

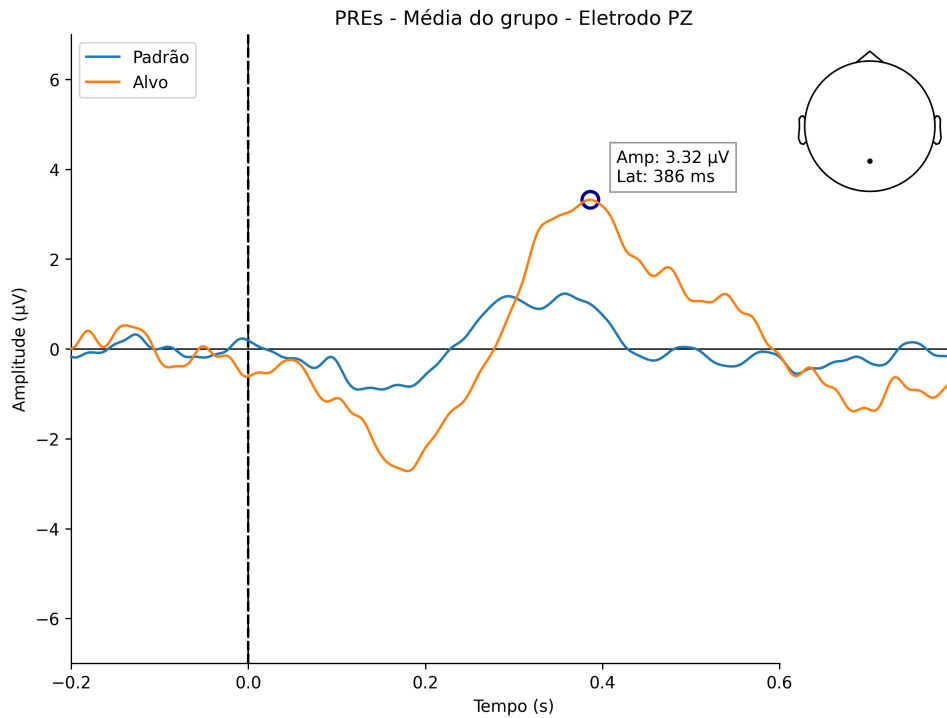


Figura 4.14 – Média global (Grand Average) dos ERPs ($N = 15$) no eletrodo Pz. A linha azul indica a resposta ao estímulo *target* e a linha laranja representa a resposta ao estímulo *standard*.

Fonte: Autoral.

A distribuição espacial do potencial evocado para o grupo é apresentada na Figura 4.15, que mostra os mapas topográficos da atividade elétrica média para a condição *target* em três janelas temporais. Entre 0,361 s e 0,410 s, observa-se uma região de potencial positivo nas áreas centrais e parietais do escalpo.

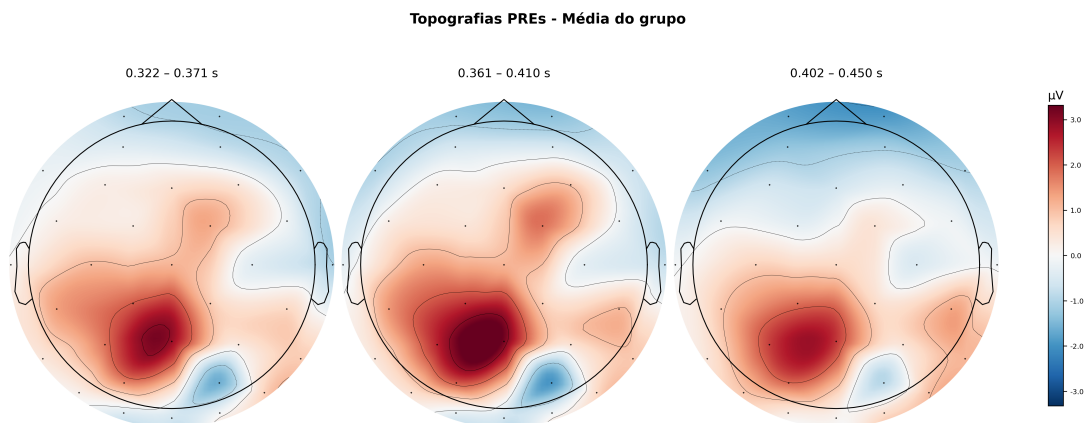


Figura 4.15 – Topografia média do grupo ($N = 15$) para o estímulo *target*, mostrando a distribuição espacial da atividade elétrica nas janelas temporais do P300.

Fonte: Autoral.

4.3 Resultados do processamento dos dados de fMRI

4.3.1 Resultados do pré-processamento dos dados pelo fMRIPrep

O pré-processamento dos dados de fMRI foi realizado utilizando o pipeline fMRIPrep, que incluiu correções de movimento, alinhamento anatômico-funcional, normalização para o espaço MNI e remoção de artefatos fisiológicos. A Figura 4.16 apresenta o resultado da etapa de corregristo da *run* 01 do paradigma auditivo do sujeito 10. O alinhamento entre a imagem funcional e a imagem anatômica T1w no espaço Montreal Neurological Institute (MNI) pode ser observado, garantindo análises anatomicamente corretas de ativação BOLD e possibilitando a comparação e o cálculo da média dos resultados entre diferentes sujeitos, já que todos os volumes funcionais estão registrados no mesmo espaço padrão (49).

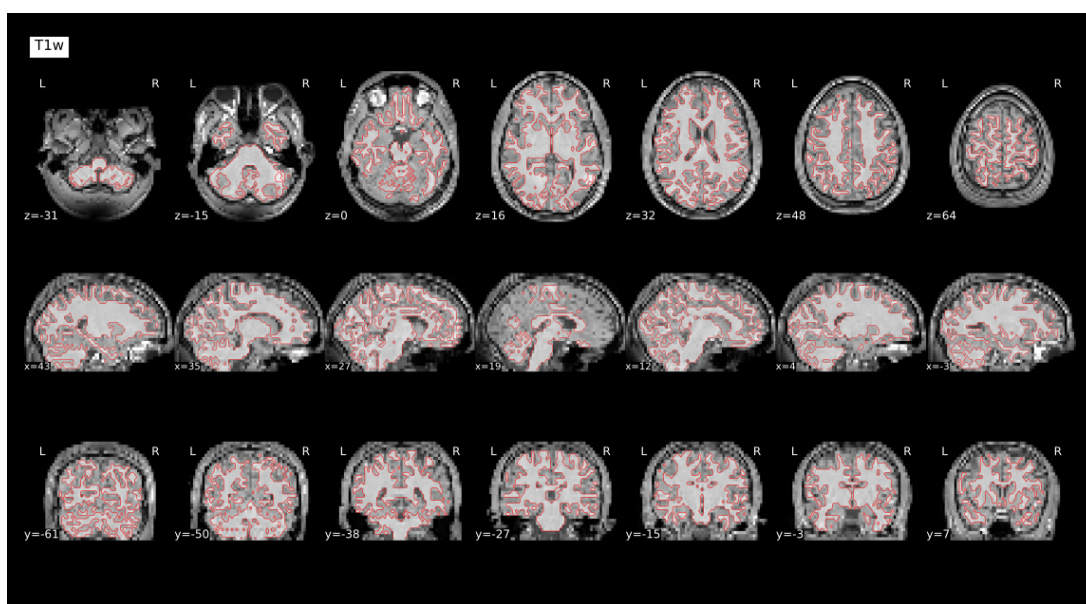


Figura 4.16 – Resultado do corregristo entre a imagem funcional e a anatômica T1w para a *run* 01 do paradigma auditivo do sujeito 10, mostrando o alinhamento espacial após o pré-processamento pelo fMRIPrep.

Fonte: Autoral.

4.3.2 Resultados da Modelagem estatística (GLM) no FSL

As imagens apresentadas abaixo foram exibidas em orientação neurológica para manter a consistência visual com os mapas topográficos de EEG. O limiar de exibição foi definido em $t = 2.8$, destacando apenas as regiões com ativação estatisticamente relevante.

Resultados individuais

A Figura 4.17 apresenta a ativação BOLD média do sujeito 10 para a condição *target*, combinando as três *runs* do paradigma *oddball* auditivo. É possível observar a ativação BOLD no lobo parietal (incluindo giro supramarginal) (Figura 4.18), lobo temporal (incluindo o giro temporal superior) (Figura 4.19) e no lobo frontal (incluindo giro pré-central) (Figura 4.20).

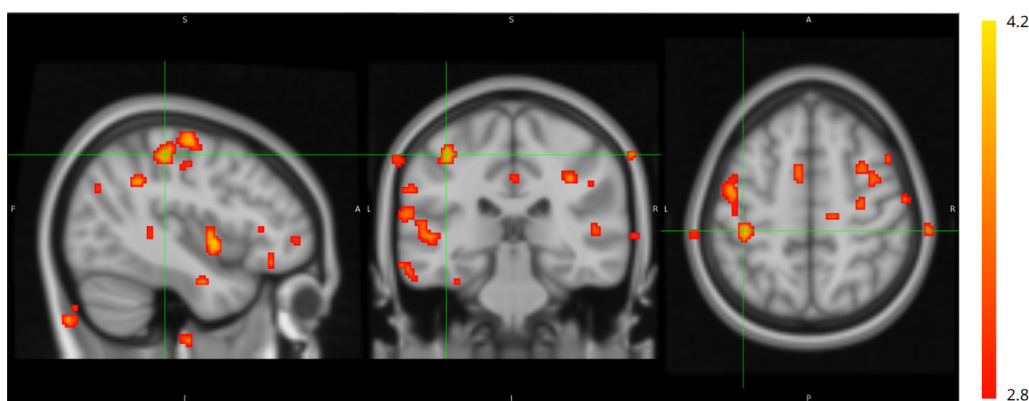


Figura 4.17 – Ativação BOLD do sujeito 10 para a condição *target* exibida em orientação neurológica, com limiar de exibição $t = 2.8$.

Fonte: Autoral.

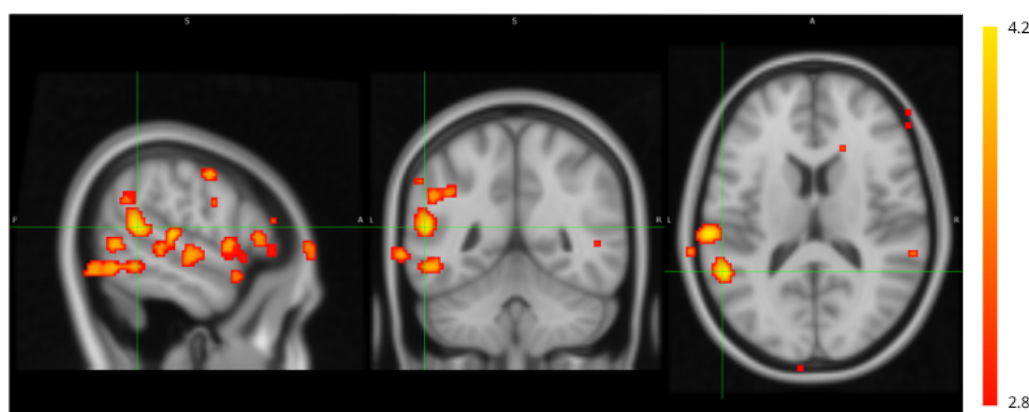


Figura 4.18 – Ativação no lobo parietal, incluindo o giro supramarginal, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -55.70$, $y = -49.06$, $z = 14.04$. Distribuição atlas: 37% Lobo Parietal (MNI Structural Atlas) e 35% Giro Supramarginal (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).

Fonte: Autoral.

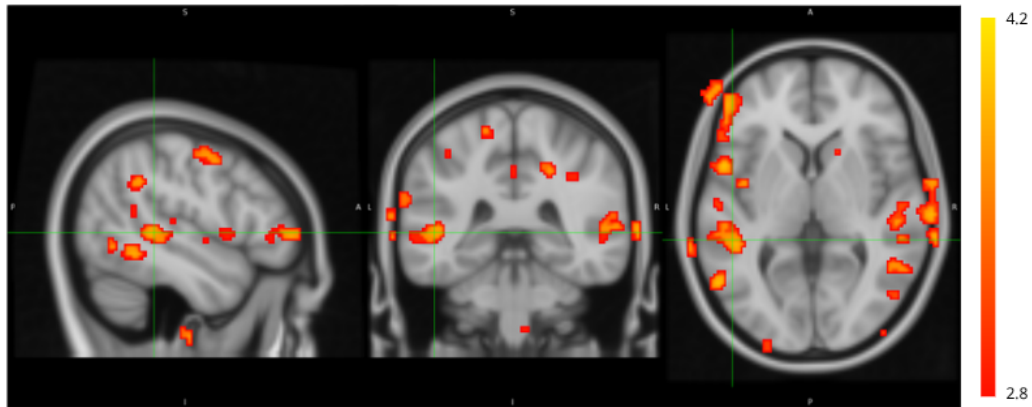


Figura 4.19 – Ativação no lobo temporal, incluindo o giro temporal superior, divisão posterior, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -52.04$, $y = -33.83$, $z = 3.08$. Distribuição atlas: 61% Lobo Temporal (MNI Structural Atlas) e 25% Giro Temporal Superior, Divisão Posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).

Fonte: Autoral.

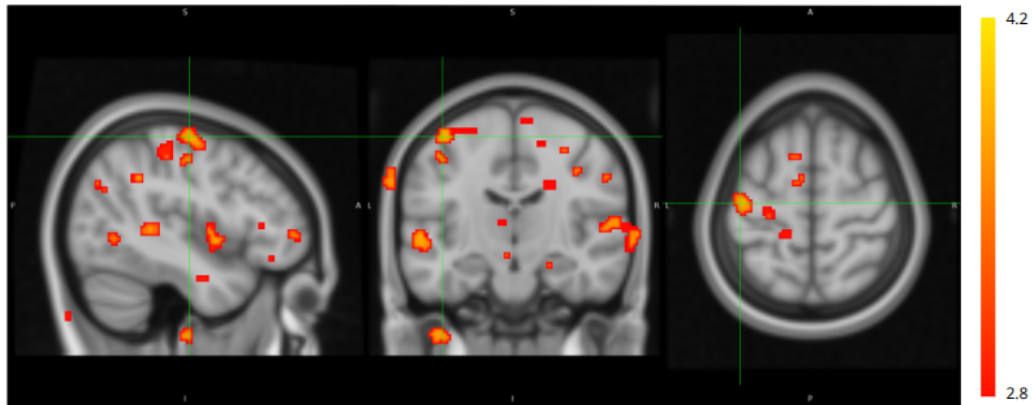


Figura 4.20 – Ativação no lobo frontal, incluindo giro pré-central exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -43.52$, $y = -16.17$, $z = 60.32$. Distribuição atlas: 54% Lobo Frontal (MNI Structural Atlas) e 41% Giro Pré-Central (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).

Fonte: Autoral.

Este padrão de ativação é consistente com a literatura de neuroimagem e eletrofisiologia funcional para o paradigma *oddball* auditivo. Estudos prévios demonstram que a detecção de estímulos *target* recruta uma grande rede neuronal, incluindo forte ativação no giro temporal superior e no lóbulo parietal inferior, onde se localiza o giro supramarginal (69). O recrutamento simultâneo dessas regiões temporais e parietais reflete o engajamento das redes atencionais do cérebro, como a rede de atenção ventral (*Ventral Attention Network* - VAN), que são estruturas que atuam na orientação da atenção, detecção e integração cognitiva do estímulo raro (70).

Além disso, a ativação no lobo central e giro pré-central, estão relacionadas com o envolvimento do córtex sensoriomotor e de áreas motoras e pré-motoras. O surgimento de ativação nessas regiões é esperado e reflete não apenas o processamento cognitivo, mas o planejamento e a execução motora voluntária (pressionar o botão de resposta) como resultado da detecção bem-sucedida do alvo durante paradigmas *oddball* (70).

Resultados de grupo

A Figura 4.21 mostra a ativação BOLD para a condição *target*, refletindo a soma das respostas dos 15 participantes e mantendo o padrão observado individualmente nos lobos parietal, temporal e frontal. Essa distribuição está de acordo com os achados da literatura, pois o cérebro adota uma estratégia de ativar múltiplas regiões neuronais úteis na avaliação e processamento de informações raras (69). As Figuras 4.22 , 4.23 e 4.24 mostram a consistências das ativações observadas no resultado do sujeito 10 após o *grand average*.

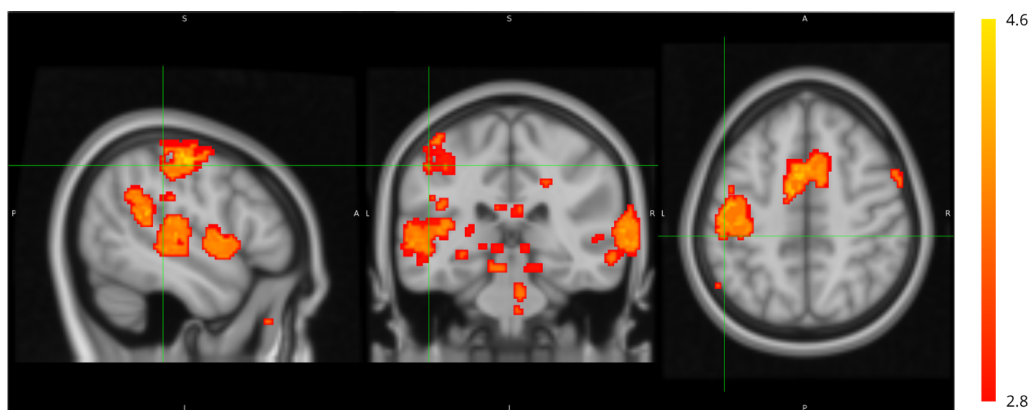


Figura 4.21 – Ativação BOLD média de grupo ($N = 15$) para a condição *target*. Média das três *runs*, threshold $T = 2.8$, orientação neurológica, em espaço MNI.

Fonte: Autoral.

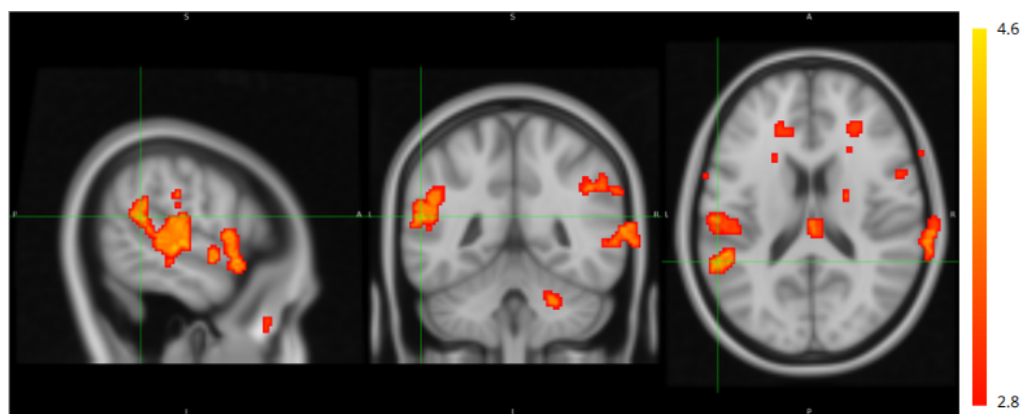


Figura 4.22 – Ativação no lobo parietal, incluindo o giro supramarginal, para o *Grand Average Target*, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -55.70$, $y = -49.06$, $z = 14.04$. Distribuição atlas: 37% Lobo Parietal (MNI Structural Atlas) e 35% Giro Supramarginal (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).

Fonte: Autoral.

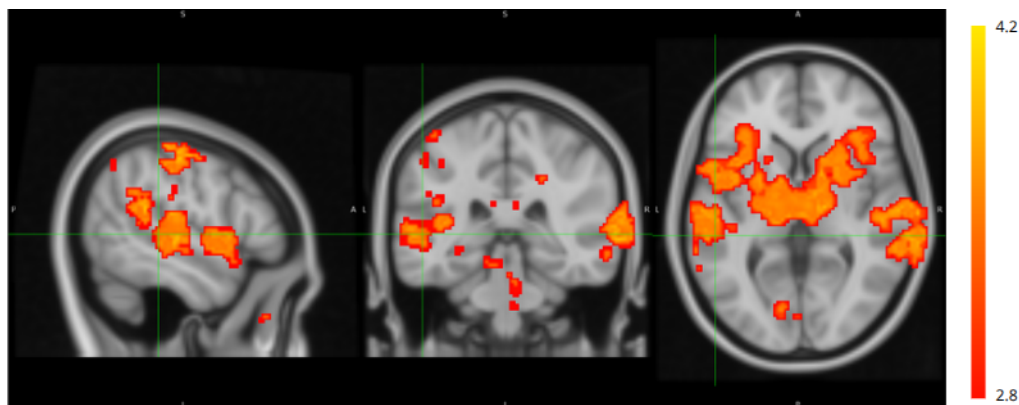


Figura 4.23 – Ativação no lobo temporal, incluindo o giro temporal superior, divisão posterior, para o *Grand Average Target*, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -52.04$, $y = -33.83$, $z = 3.08$. Distribuição atlas: 61% Lobo Temporal (MNI Structural Atlas) e 25% Giro Temporal Superior, Divisão Posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).

Fonte: Autoral.

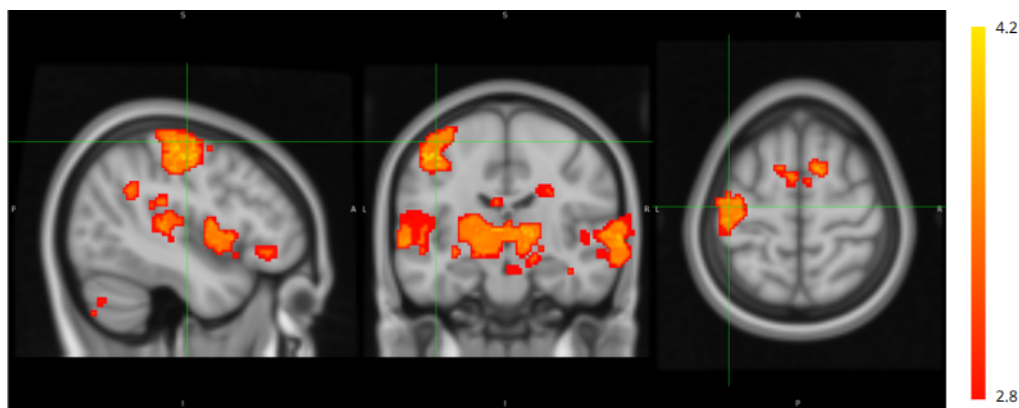


Figura 4.24 – Ativação no giro pré-central para o *Grand Average Target*, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -43.52$, $y = -16.17$, $z = 60.32$. Distribuição atlas: 54% Lobo Frontal (MNI Structural Atlas) e 41% Giro Pré-Central (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas).

Fonte: Autoral.

A Figura 4.25 mostra a ativação BOLD média de grupo para a condição *standard*, que ao ser comparada à condição *target*, pode ser descrita como uma ativação difusa e de menor intensidade, como já era esperado, pois reflete a menor demanda cognitiva e uma habituação neuronal associada aos estímulo padrão, por não exigir um processamento voluntário focado (*top-down*) ou uma resposta comportamental (70).

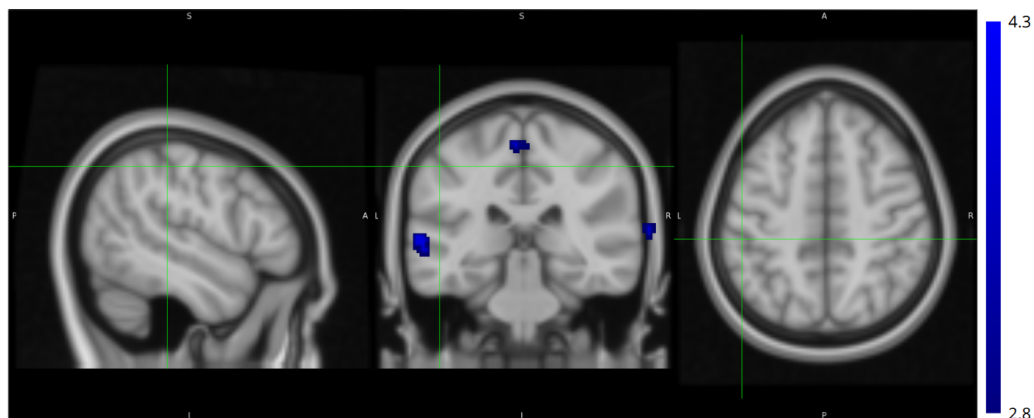


Figura 4.25 – Ativação BOLD média de grupo ($N = 15$) para a condição *standard*. Média das três *runs*, threshold $T = 2.8$, orientação neurológica, em espaço MNI.

Fonte: Autoral.

As Figuras 4.26, 4.27, 4.28 e 4.29 apresentam a sobreposição das ativações BOLD das condições *target* e *standard*, permitindo comparar visualmente as regiões de maior ativação para cada condição. As áreas de sobreposição evidenciam regiões com resposta consistente entre condições, enquanto as diferenças destacam a ativação seletiva do *target* (69, 70).

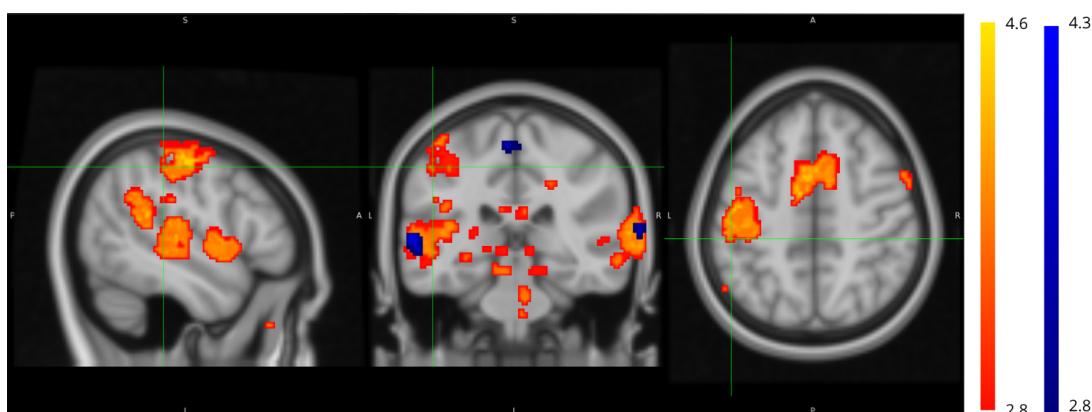


Figura 4.26 – Sobreposição das ativações BOLD médias de grupo para *target* (em laranja) e *standard* (em azul). Média das três *runs*, threshold $T = 2.8$, orientação neurológica, em espaço MNI.

Fonte: Autoral.

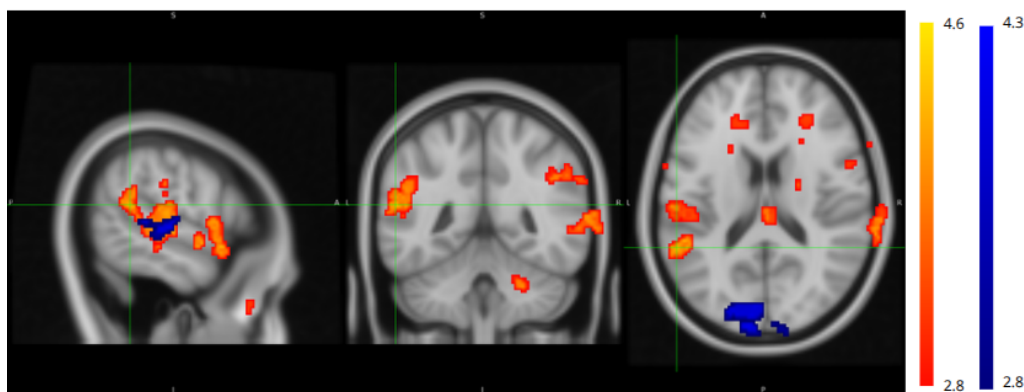


Figura 4.27 – Ativação no lobo parietal, incluindo giro supramarginal, para o *Grand Average Target* e *Standard* sobrepostos, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -55.70$, $y = -49.06$, $z = 14.04$. Distribuição atlas: 37% Lobo Parietal (MNI Structural Atlas) e 35% Giro Supramarginal (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas). Esta sobreposição permite comparação entre condições.

Fonte: Autoral.

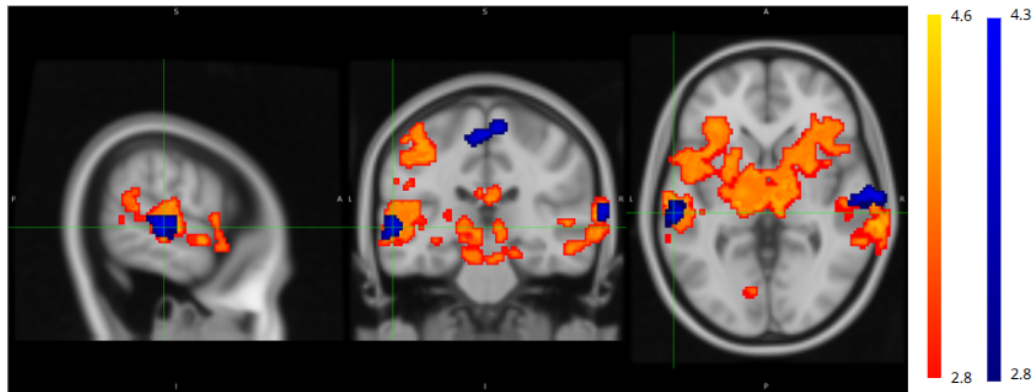


Figura 4.28 – Ativação no lobo temporal, incluindo o giro temporal superior, divisão posterior, para o *Grand Average Target e Standard* sobrepostos, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -52.04$, $y = -33.83$, $z = 3.08$. Distribuição atlas: 61% Lobo Temporal (MNI Structural Atlas) e 25% Giro Temporal Superior, Divisão Posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas). Esta sobreposição permite comparação entre condições.

Fonte: Autoral.

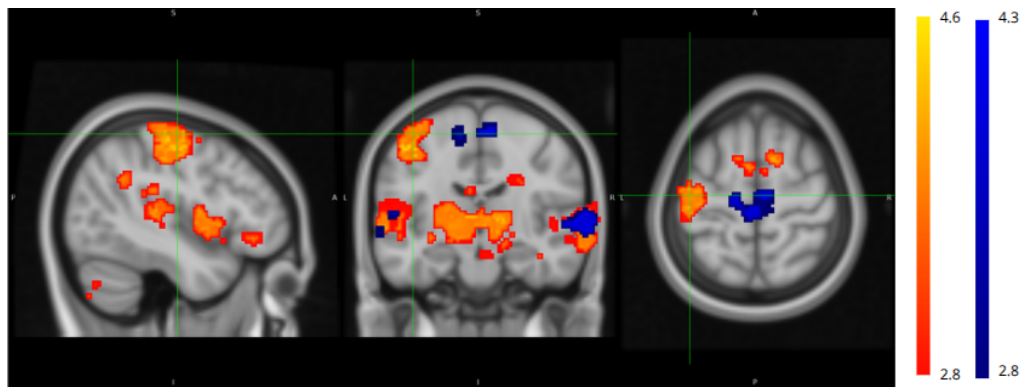


Figura 4.29 – Ativação no giro pré-central para o *Grand Average Target e Standard* sobrepostos, exibida em orientação neurológica. Coordenadas MNI: $x = -43.52$, $y = -16.17$, $z = 60.32$. Distribuição atlas: 54% Lobo Frontal (MNI Structural Atlas) e 41% Giro Pré-Central (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas). Esta sobreposição permite comparação entre condições e evidencia similar padrão de ativação para Target e Standard nesta região.

Fonte: Autoral.

Por fim, a ativação proeminente na região do tálamo, apresentada na Figura 4.30, foi observada nos resultados individuais, ainda que com menor extensão, indicando consistência desse padrão entre os participantes. A ausência de ativação na condição *standard* sugere um comportamento seletivo dessa estrutura, com maior resposta a estímulos raros e relevantes (69). Esse achado é coerente com o papel do tálamo como uma estrutura de retransmissão e modulação sensorial, já que possuem núcleos que estabelecem conexões com as áreas corticais envolvidas na avaliação e execução de respostas. Nesse contexto, o padrão observado sugere um mecanismo de filtragem seletiva, no qual estímulos frequentes tendem a ser atenuados por habituação, enquanto estímulos raros são amplificados e encaminhados ao córtex, contribuindo para o direcionamento da atenção e para o preparo da resposta comportamental (71–73).

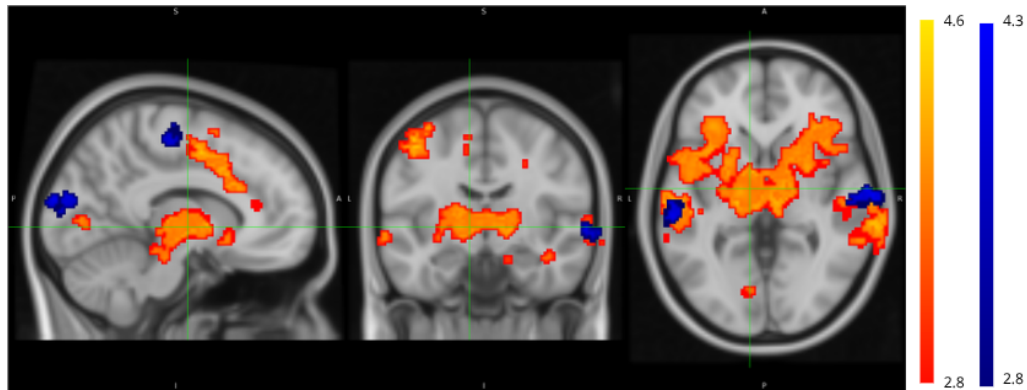


Figura 4.30 – Comparação entre *Target* e *Standard*, evidenciando que o tálamo não é ativado quando o estímulo é *Standard*. Esta figura mostra seletividade do componente P300 para estímulos *Target*

. Fonte: Autoral.

4.4 Integração EEG–fMRI

Para fins ilustrativos, a Figura 4.31 mostra a topografia do componente P300 obtida via EEG em comparação com o mapa de ativação BOLD para o contraste *target > baseline*. É notável a correspondência espacial nas regiões parietais e temporais, o que é consistente com a literatura, mostrando que a rede neuronal detectada a partir dos dados de fMRI reflete fontes corticais que geram o P300 (69).

Comparação qualitativa entre a topografia PREs e a ativação BOLD - TARGET

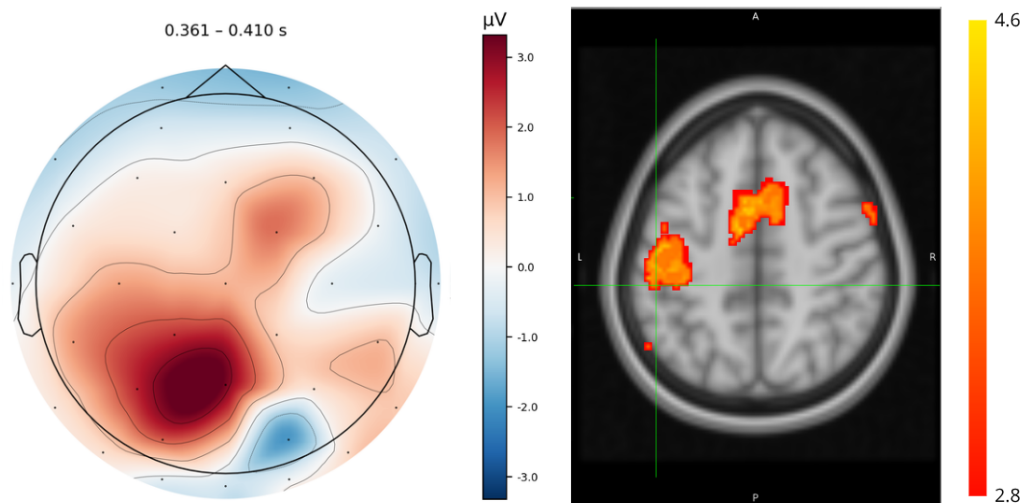


Figura 4.31 – Comparação qualitativa entre a topografia do componente P300 obtida via EEG (esquerda) e os mapas de ativação BOLD para o contraste *target > baseline* (direita).

Fonte: Autoral.

Mas é importante ressaltar que a comparação espacial direta entre mapas topográficos de EEG e imagens de fMRI possui limitações relacionadas à biofísica de cada técnica. Conforme descrito por Luck (57), a alta resistência do crânio faz com que os potenciais elétricos sofram um forte espalhamento lateral e borramento antes de atingirem os eletrodos de superfície, um fenômeno conhecido como condução de volume (*volume conduction*).

Além disso, como já explicado no capítulo 2, enquanto o sinal de EEG é o reflexo direto e instantâneo da sincronização de potenciais pós-sinápticos excitatórios, a fMRI afere a resposta hemodinâmica (acoplamento neurovascular) (41).

Nesse contexto, é fundamental considerar que a resposta BOLD não reflete exclusivamente um componente eletrofisiológico específico, como o P300, mas sim a atividade neuronal integrada ao longo de alguns segundos, incluindo tanto processos sensoriais iniciais, como componentes N1 e P2, quanto processos cognitivos tardios evocados pelo estímulo (32). Dessa forma, não é possível afirmar que a ativação observada na fMRI apresenta exclusivamente o processo metabólico do P300, mas sim o resultado da dinâmica neuronal local durante a tarefa. No entanto, no contexto do paradigma oddball, o componente P300 é tipicamente o de maior amplitude associado à detecção de estímulos alvo e atualização de contexto (2), de modo que se espera que a resposta BOLD observada no contraste *target > baseline* esteja relacionada às redes neurais envolvidas nesse processo, ainda que não de forma exclusiva.

Estudos recentes de integração multimodal advertem que não se deve esperar uma correspondência anatômica perfeita voxel a eletrodo entre as modalidades (41). Portanto, a análise qualitativa adotada nesse trabalho explora a complementaridade das técnicas, permitindo analisar em nível macroscópico se a rede neuronal visualizada pela fMRI nesse paradigma apresenta semelhanças com a distribuição de energia do componente P300 registrado no escalpo.

Conclusão

O presente trabalho teve como objetivo geral analisar a relação entre os padrões de ativação cerebral e os potenciais relacionados a eventos durante a execução de uma tarefa cognitiva *oddball* auditiva. Ao seguir o fluxo proposto nos objetivos específicos, foi feito o processamento, a identificação e a análise qualitativa dos dados hemodinâmicos e eletrofisiológicos.

Em relação aos dados de EEG (Objetivo Específico 1), o uso da biblioteca *MNE-Python* permitiu a extração dos PREs. A etapa de pré-processamento se baseou na aplicação de filtros para atenuar ruídos de corrente contínua e ruídos de rede (60), e na aplicação da ICA como um filtro espacial para isolar e remover artefatos fisiológicos sem comprometer o sinal cerebral (39). Como resultado, foi possível observar as características do componente P300, que apresentou a deflexão positiva esperada e uma topografia concentrada nas regiões centro-parietais do escalpo, nos dados individuais e na Média Global (*Grand Average*). O resultado dessa média teve um formato de onda mais suave, em razão da variabilidade de latência inter-sujeitos (57).

Quanto aos dados de fMRI (Objetivos Específicos 2 e 3), o *pipeline* de pré-processamento e a modelagem estatística via GLM apresentaram resultados coerentes com a literatura. Observou-se forte ativação nos lobos parietal (giro supramarginal), temporal (giro temporal superior) e frontal (giro pré-central), além do tálamo, cuja ativação no contraste *target* > *baseline* sugere sua participação no processamento seletivo de estímulos relevantes e no direcionamento da atenção. Esses achados indicam que a resposta ao estímulo alvo envolve a integração de múltiplas áreas cerebrais, responsáveis tanto pela avaliação do estímulo quanto pelo planejamento da resposta comportamental associada ao paradigma. Em contrapartida, os estímulos *standard* apresentaram ativação mais difusa e de menor intensidade, o que indica um efeito de habituação a eventos frequentes que não demandam atenção voluntária (69, 70).

Em relação ao objetivo de integrar as duas modalidades (Objetivo Específico 4), a comparação qualitativa entre os dados de fMRI e EEG confirmou, em nível macroscópico, que a rede neuronal ativada e apresentada com alta resolução espacial pela fMRI é

semelhante à distribuição topográfica de energia do componente P300 registrado nesse grupo de dados. Isso sugere que, com pesquisas adicionais e a validação de protocolos padronizados, o P300 poderia se tornar um biomarcador acessível para profissionais como psicólogos e terapeutas, permitindo monitoramento de processos cognitivos e alterações clínicas de forma portátil e econômica.

Além disso, limitações metodológicas foram observadas no tratamento dos dados, dois participantes precisaram ser excluídos devido à baixa qualidade do sinal de EEG após o pré-processamento. Em um dos casos, houve forte evidência de contaminação por artefato BCG, no outro, a baixa relação sinal-ruído pode estar associada à dificuldade na separação entre atividade neural e artefatos fisiológicos, já que a sobreposição entre essas fontes pode levar tanto à remoção incompleta do ruído quanto à atenuação do próprio sinal de interesse durante a aplicação da ICA. Esse tipo de limitação está relacionado à natureza não estacionária do BCG, que viola as premissas básicas desse método (64, 65, 61).

Por fim, vale destacar que o presente estudo utilizou uma base de dados aberta, com dados coletados de um protocolo experimental que não foi originalmente gerado para esta investigação específica. Nesse sentido, algumas melhorias podem ser propostas para trabalhos futuros. A adoção de paradigmas mais complexos, como o *three-stimulus oddball*, permitiria diferenciar subcomponentes do P300, como P3a (associado à atenção automática) e P3b (relacionado à atualização consciente do contexto). A implementação de estratégias mais rigorosas durante a aquisição dos dados, como instruções mais detalhadas para minimizar contrações musculares, monitoramento mais criterioso de movimentos e a possibilidade de repetição de *trials* comprometidos por artefatos podem contribuir para a obtenção de sinais mais limpos e para uma melhor análise multimodal.

Referências

- 1 JOOS, Kathleen; GILLES, A.; HEYNING, P.; RIDDER, D.; VANNESTE, S. From sensation to percept: The neural signature of auditory event-related potentials. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 42, p. 148–156, 2014. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.009. Citado na p. 1.
- 2 POLICH, J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 10, p. 2128–2148, 2007. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019. Citado nas pp. 1, 41.
- 3 LU, Zhe; GUO, Jing; SUN, Junyuan; SUN, Yaoyao; ZHANG, Ying; ZHANG, Yuyanan; LIAO, Yundan; KANG, Z.; FENG, Xiaoyang; ZHAO, Guorui; YUAN, Rui; ZHU, Yunqing; YUE, Weihua. The event-related potential components across psychiatric disorders: a systematic review and network meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, v. 30, p. 4422–4431, 2025. doi: 10.1038/s41380-025-03062-5. Citado nas pp. 1, 7, 8.
- 4 JADHAV, Charushila; KAMBLE, Priti; MUNDEWADI, Shafique; JAISWAL, Nitesh; MALI, Snehalata; RANGA, Surbhi; SUVVARI, Tarun Kumar; RUKADIKAR, Atul. Clinical applications of EEG as an excellent tool for event related potentials in psychiatric and neurotic disorders. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, e-Century Publishing Corporation, v. 14, n. 2, p. 73–83, 2022. ISSN 1944-8171. Citado nas pp. 1, 8.
- 5 PERROTTELLI, Andrea; GIORDANO, Giulia Maria; BRANDO, Francesco; GIULIANI, Luigi; MUCCI, Armida. EEG-Based Measures in At-Risk Mental State and Early Stages of Schizophrenia: A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, Frontiers Media SA, v. 12, p. 653642, 2021. doi: 10.3389/fpsyt.2021.653642. Citado na p. 1.
- 6 MEHMOOD, Anam; XU, Shuyue; SIDDIQI, Sultan Mehmood; ZHANG, Li; HUANG, Gan; LIANG, Zhen; ZHOU, Yongjie. Integrating EEG and fMRI in naturalistic paradigms: Advances in understanding mental disorders-a decade study in review (2014–2024). **Dialogues in Clinical Neuroscience**, Taylor & Francis, v. 28, n. 1, p. 1–21, 2026. doi: 10.1080/19585969.2025.2579280. Citado na p. 1.

-
- 7 ETKIN, Amit; MATHALON, Daniel H. Bringing Imaging Biomarkers Into Clinical Reality in Psychiatry. **JAMA psychiatry**, 2024. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2553. Citado na p. 2.
 - 8 OXENHAM, A. How We Hear: The Perception and Neural Coding of Sound. **Annual Review of Psychology**, v. 69, p. 27–50, 2018. doi: 10.1146/annurev-psych-122216-011635. Citado na p. 6.
 - 9 WILLMORE, B.; KING, A. Adaptation in auditory processing. **Physiological Reviews**, v. 103, p. 1025–1058, 2022. doi: 10.1152/physrev.00011.2022. Citado na p. 6.
 - 10 YIN, T.; SMITH, Phil H.; JORIS, P. Neural Mechanisms of Binaural Processing in the Auditory Brainstem. **Comprehensive Physiology**, v. 9 4, p. 1503–1575, 2019. doi: 10.1002/cphy.c180036. Citado na p. 6.
 - 11 MUÑOZ-CARACUEL, M.; MUÑOZ, V.; RUIZ-MARTÍNEZ, F.; MOREJÓN, A. J. Vázquez; GÓMEZ, Carlos M. Systemic neurophysiological signals of auditory predictive coding. **Psychophysiology**, e14544, 2024. doi: 10.1111/psyp.14544. Citado na p. 6.
 - 12 BARASCUD, Nicolas; PEARCE, M.; GRIFFITHS, T.; FRISTON, Karl J.; CHAIT, M. Brain responses in humans reveal ideal observer-like sensitivity to complex acoustic patterns. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, e616–e625, 2016. doi: 10.1073/pnas.1508523113. Citado na p. 6.
 - 13 KORTE, Silvia; HAUPT, Thorge; BLEICHNER, M. EEG Signatures of Auditory Distraction: Neural Responses to Spectral Novelty in Real-World Soundscapes. **eNeuro**, v. 12, 2025. doi: 10.1523/eneuro.0154-25.2025. Citado na p. 6.
 - 14 XU, Haoxuan; HUANG, Qianyu; SONG, Peirun; CHEN, Yanxin; LI, Qiuyu; ZHAI, Yuying; DU, Xinyu; YE, Hangting; BAO, Xuehui; MEHMOOD, Ishrat; TANIGAWA, Hisashi; NIU, Wanqiu; TU, Zhiyi; CHEN, Pei; ZHANG, Tingting; ZHANG, Lingling; ZHAO, Xuan; ZHANG, Li; WEN, Wanshun; CAO, Liyu; YU, Xiongjie. EEG neural indicator of temporal integration in the human auditory brain with clinical implications. **Communications Biology**, v. 8, 2025. doi: 10.1038/s42003-025-08540-8. Citado na p. 6.
 - 15 TUDOR, M.; TUDOR, L.; TUDOR, K. [Hans Berger (1873-1941)–the history of electroencephalography]. **Acta medica Croatica : casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti**, v. 59 4, p. 307–13, 2005. Citado na p. 7.
 - 16 HELFRICH, R. F.; KNIGHT, R. T. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In: LEVIN, K. H.; CHAUVEL, P. (Ed.). **Handbook of Clinical Neurology, Vol. 160 (3rd series) Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects**. Elsevier B.V., 2019. cap. 36, p. 541–558. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00036-9. Citado nas pp. 7–9, 28.

- 17 MELLO, Júlia Nepomuceno. **Avaliação Neuro-Psicofisiológica de Protocolos de Estimulação Eletrotátil Para Feedback Sensorial**. 2023. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia. doi: 10.14393/ufu.di.2023.447. Citado na p. 7.
- 18 WALZ, J. M.; GOLDMAN, R. I.; CARAPEZZA, M.; MURASKIN, J.; BROWN, T. R.; SAJDA, P. Simultaneous EEG-fMRI Reveals a Temporal Cascade of Task-Related and Default-Mode Activations During a Simple Target Detection Task. **Neuroimage**, v. 102, n. 1, p. 229–239, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.014. Citado nas pp. 7, 13, 15.
- 19 WALZ, J. M.; GOLDMAN, R. I.; CARAPEZZA, M.; MURASKIN, J.; BROWN, T. R.; SAJDA, P. Simultaneous EEG-fMRI Reveals Temporal Evolution of Coupling between Supramodal Cortical Attention Networks and the Brainstem. **J Neurosci**, v. 33, n. 49, p. 19212–19222, 2013. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2649-13.2013. Citado nas pp. 7, 13.
- 20 KROPOTOV, A. Y. Methods: Neuronal Networks and Event-Related Potentials. In: **QUANTITATIVE EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy**. 2009. cap. 15, p. 325–365. Citado na p. 7.
- 21 SUR, S.; SINHA, V. Event-related potential: An overview. **Industrial Psychiatry Journal**, v. 18, p. 70–73, 2009. doi: 10.4103/0972-6748.57865. Citado na p. 7.
- 22 KAPPENMAN, E.; FARRENS, Jaclyn L.; ZHANG, Wendy; STEWART, Andrew X.; LUCK, S. ERP CORE: An open resource for human event-related potential research. **NeuroImage**, v. 225, 2020. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117465. Citado nas pp. 7, 18.
- 23 POLICH, J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. **Physical medicine and rehabilitation clinics of North America**, v. 15 1, p. 133–61, 2004. doi: 10.1016/s1047-9651(03)00109-8. Citado na p. 8.
- 24 FERREIRA, Joana Almeida; PINTO, Nuno; MARICOTO, T.; PATO, Maria Vaz. Relationship between event-related potentials and cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review. **Clinical Neurophysiology**, v. 163, p. 174–184, 2024. doi: 10.1016/j.clinph.2024.04.024. Citado na p. 8.
- 25 LIANG, Qian; CHEN, Zhilin; TANG, Xiaohui; WANG, Xijin. Applications of event-related potentials in Alzheimer’s disease: a systematic review and analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 17, 2025. doi: 10.3389/fnagi.2025.1513049. Citado na p. 8.
- 26 VAZQUEZ-MARRUFO, Manuel. Event-Related Potentials for the Study of Cognition. In: **EVENT-RELATED Potentials and Cognition**. InTech, 2017. P. 1–18. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69308>. Citado nas pp. 8, 28.

-
- 27 LU, Zhe; GUO, Jing; SUN, Junyuan; SUN, Yaoyao; ZHANG, Ying; ZHANG, Yuyan; LIAO, Yundan; KANG, Zhewei; FENG, Xiaoyang; ZHAO, Guorui; YUAN, Rui; ZHU, Yunqing; YUE, Weihua. The event-related potential components across psychiatric disorders: a systematic review and network meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, Nature Publishing Group, v. 30, p. 4422–4431, 2025. doi: 10.1038/s41380-025-03062-5. Citado na p. 8.
- 28 RAGGI, Alberto; SERRETTI, A.; FERRI, Raffaele. The P300 component of the auditory event-related potential in adult psychiatric and neurologic disorders: a narrative review of clinical and experimental evidence. **International clinical psychopharmacology**, 2024. doi: 10.1097/yic.0000000000000566. Citado na p. 9.
- 29 KATAYAMA, J.; POLICH, J. P300 from one-, two-, and three-stimulus auditory paradigms. **International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology**, v. 23 1-2, p. 33–40, 1996. doi: 10.1016/0167-8760(96)00030-x. Citado na p. 9.
- 30 BUXTON, R. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Reports on Progress in Physics**, v. 76, 2013. doi: 10.1088/0034-4885/76/9/096601. Citado nas pp. 9–11, 20.
- 31 BUXTON, R. Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques, 2002. doi: 10.1017/cbo9780511549854. Citado na p. 9.
- 32 LOGOTHETIS, N. The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal. **The Journal of Neuroscience**, v. 23, p. 3963–3971, 2003. doi: 10.1523/jneurosci.23-10-03963.2003. Citado nas pp. 10, 20, 41.
- 33 MEYER-BAESE, Lisa; JAEGER, Dieter; KEILHOLZ, Shella. Neurovascular coupling: a review of spontaneous neocortical dynamics linking neuronal activity to hemodynamics and what we have learned from the rodent brain. **Journal of neurophysiology**, 2025. doi: 10.1152/jn.00418.2024. Citado na p. 10.
- 34 CHOW, Maggie S M; WU, Sharon L Y; WEBB, S.; GLUSKIN, Katie; YEW, D. T. Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review. **World Journal of Radiology**, v. 9, p. 5–9, 2017. doi: 10.4329/wjr.v9.i1.5. Citado na p. 10.
- 35 CHANG, Catie; CHEN, Jingyuan E. Multimodal EEG-fMRI: advancing insight into large-scale human brain dynamics. **Current opinion in biomedical engineering**, v. 18, 2021. doi: 10.1016/j.cobme.2021.100279. Citado na p. 10.
- 36 WIRSICH, Jonathan; JORGE, J.; IANNOTTI, G.; SHAMSHIRI, E.; GROUILLER, F.; ABREU, Rodolfo; LAZEYRAS, F.; GIRAUD, A.; GRUETTER, R.; SADAGHIANI, Sepideh; VULLIÉMOZ, S. The relationship between EEG and fMRI connectomes is reproducible across simultaneous EEG-fMRI studies from 1.5T to 7T. **NeuroImage**, v. 231, 2020. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117864. Citado na p. 10.

-
- 37 NIAZY, R.; BECKMANN, C.; IANNETTI, G.; BRADY, M.; SMITH, Stephen M. Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. **NeuroImage**, v. 28, p. 720–737, 2005. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.067. Citado nas pp. 11, 13.
- 38 ABREU, Rodolfo; LEAL, A.; FIGUEIREDO, P. EEG-Informed fMRI: A Review of Data Analysis Methods. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 12, 2018. doi: 10.3389/fnhum.2018.00029. Citado na p. 11.
- 39 JUNG, Tzyy-Ping; MAKEIG, Scott; HUMPHRIES, Colin; LEE, Te-Won; MCKEOWN, Martin J; IRAGUI, Vicente; SEJNOWSKI, Terrence J. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. **Psychophysiology**, Cambridge University Press, v. 37, n. 2, p. 163–178, 2000. Citado nas pp. 11, 22, 24–26, 42.
- 40 SAJDA, Paul; GOLDMAN, Robert I; DYRHOLM, Mads; BROWN, Thomas R. Signal Processing and Machine Learning for Single-trial Analysis of Simultaneously Acquired EEG and fMRI. In: HANDBOOK of Functional MRI Data Analysis. Academic Press, 2010. cap. 9. Citado na p. 11.
- 41 JIRICEK, Stanislav; KOUDELKA, Vlastimil; MANTINI, Dante; MARECEK, Radek; HLINKA, Jaroslav. Spatial (mis) match between EEG and fMRI signal patterns revealed by spatio-spectral source-space EEG decomposition. **Frontiers in Neuroscience**, Frontiers, v. 19, p. 1549172, 2025. Citado nas pp. 11, 24, 41.
- 42 GRAMFORT, Alexandre; LUESSI, M.; LARSON, E.; ENGEMANN, D.; STROHMEIER, D.; BRODBECK, Christian; GOJ, Roman; JAS, M.; BROOKS, Teon L; PARKKONEN, L.; HÄMÄLÄINEN, M. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. **Frontiers in Neuroscience**, v. 7, 2013. doi: 10.3389/fnins.2013.00267. Citado na p. 11.
- 43 ESTEBAN, O.; MARKIEWICZ, Christopher J.; BLAIR, Ross W.; MOODIE, C.; ISIK, A. I.; ERRAMUZPE, Asier; KENT, James D.; GONCALVES, M.; DUPRE, E.; SNYDER, Madeleine C.; OYA, H.; GHOSH, Satrajit S.; WRIGHT, Jessey; DURNIZ, Joke; POLDRACK, R.; GORGOLEWSKI, Krzysztof J. FMRIprep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. **Nature methods**, v. 16, p. 111–116, 2018. doi: 10.1038/s41592-018-0235-4. Citado na p. 11.
- 44 SOUTER, Nicholas E.; RACEY, Chris; BHAGWAT, Nikhil; WILKINSON, Reese; DUNCAN, Niall W.; SAMUEL, G.; LANNELONGUE, Loïc; SELVAN, Raghavendra; RAE, Charlotte L. Comparing the carbon footprint of fMRI data processing and analysis approaches. **Imaging Neuroscience**, v. 3, 2025. doi: 10.1162/imag.a.36. Citado na p. 11.

-
- 45 MELE, G.; CAVALIERE, C.; ALFANO, V.; ORSINI, Mario; SALVATORE, M.; AIELLO, M. Simultaneous EEG-fMRI for Functional Neurological Assessment. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.00848. Citado na p. 12.
- 46 FLEURY, Mathis; FIGUEIREDO, Patrícia; VOURVOPOULOS, A.; LÉCUYER, A. Two is better? combining EEG and fMRI for BCI and neurofeedback: a systematic review. **Journal of Neural Engineering**, v. 20, 2023. doi: 10.1088/1741-2552/ad06e1. Citado na p. 12.
- 47 REDŽEPI, Saleha; BURAZEROVIC, E.; REDŽEPI, Salim; HUSOVIĆ, Emina; POJSKIĆ, Mirza. Systematic Review of Advanced Algorithms for Brain Mapping in Stereotactic Neurosurgery: Integration of fMRI and EEG Data. **Brain Sciences**, v. 15, 2025. doi: 10.3390/brainsci15111188. Citado na p. 12.
- 48 WALZ, Jennifer M.; GOLDMAN, Robin I.; CARAPEZZA, Madeline; MURASKIN, Jordan; BROWN, Truman R.; SAJDA, Paul. Prestimulus EEG alpha oscillations modulate task-related fMRI BOLD responses to auditory stimuli. **NeuroImage**, Elsevier, v. 113, p. 153–163, jun. 2015. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25797833; PMCID: PMC4526310. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.028. Citado nas pp. 14–16.
- 49 ESTEBAN, Oscar; MARKIEWICZ, Christopher; BLAIR, Ross W; MOODIE, Craig; ISIK, Ayse Ilkay; ERRAMUZPE ALIAGA, Asier; KENT, James; GONCALVES, Mathias; DUPRE, Elizabeth; SNYDER, Madeleine; OYA, Hiroyuki; GHOSH, Satrajit; WRIGHT, Jesse; DURNEZ, Joke; POLDRACK, Russell; GORGOLEWSKI, Krzysztof Jacek. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. **Nature Methods**, v. 16, p. 111–116, 2019. doi: 10.1038/s41592-018-0235-4. Citado nas pp. 19, 20, 33.
- 50 ESTEBAN, Oscar; BLAIR, Ross; MARKIEWICZ, Christopher J.; BERLEANT, Shoshana L.; MOODIE, Craig; MA, Feilong; ISIK, Ayse Ilkay; ERRAMUZPE, Asier; KENT JAMES D. AND GONCALVES, Mathias; DUPRE, Elizabeth; SITEK, Kevin R.; GOMEZ, Daniel E. P.; LURIE, Daniel J.; YE, Zhifang; POLDRACK, Russell A.; GORGOLEWSKI, Krzysztof J. fMRIPrep. **Software**, Zenodo, 2018. doi: 10.5281/zenodo.852659. Citado na p. 19.
- 51 GORGOLEWSKI, K.; BURNS, C. D.; MADISON, C.; CLARK, D.; HALCHENKO, Y. O.; WASKOM, M. L.; GHOSH, S. Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in Python. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 5, p. 13, 2011. doi: 10.3389/fninf.2011.00013. Citado na p. 19.
- 52 GORGOLEWSKI, Krzysztof J. et al. Nipype. **Software**, Zenodo, 2018. doi: 10.5281/zenodo.596855. Citado na p. 19.

-
- 53 BEHZADI, Yashar; RESTOM, Khaled; LIAU, Joy; LIU, Thomas T. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. **NeuroImage**, v. 37, n. 1, p. 90–101, 2007. ISSN 1053-8119. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042. Citado na p. 20.
- 54 POLDRACK, Russell A; BARCH, Deanna M; MITCHELL, Jason P; WAGER, Tor D; WAGNER, Anthony D; DEVLIN, Joseph T; CUMBA, Cristian; KOYEJO, Oluwasanmi; MILHAM, Michael P. Toward open sharing of task-based fMRI data: the OpenfMRI project. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 7, p. 12, 2013. doi: 10.3389/fninf.2013.00012. Citado nas pp. 20, 21.
- 55 XAVIER, Marta; ESTEVES, Inês; JORGE, João; ABREU, Rodolfo; GIRAUD, Anne-Lise et al. Consistency of resting-state correlations between fMRI networks and EEG band-power. **Imaging Neuroscience**, v. 3, imag.a.37, 2025. doi: 10.1162/IMAG.a.37. Citado na p. 21.
- 56 LIU, Zhongming; DING, Lei; HE, Bin. Integration of EEG/MEG with MRI and fMRI. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v. 25, n. 4, p. 46–53, 2006. doi: 10.1109/memb.2006.1657787. Citado na p. 21.
- 57 LUCK, Steven J. **An Introduction to the Event-Related Potential Technique**. Cambridge, MA: MIT Press, 2005. Citado nas pp. 22, 26, 27, 32, 40, 42.
- 58 MULLINGER, Karen J.; HAVENHAND, Jade; BOWTELL, Richard. Identifying the sources of the pulse artefact in EEG recordings made inside an MR scanner. **NeuroImage**, Elsevier, v. 71, p. 75–83, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.070. Citado nas pp. 24, 29.
- 59 LIN, Guang; ZHANG, Jianhai; LIU, Yuxi; GAO, Tianyang; KONG, Wanzeng; LEI, Xu; QIU, Tao. Ballistocardiogram artifact removal in simultaneous EEG-fMRI using generative adversarial network. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 371, p. 109498, 2022. ISSN 0165-0270. doi: 10.1016/j.jneumeth.2022.109498. Citado na p. 24.
- 60 KAPPENMAN, Emily S; LUCK, Steven J. The effects of electrode impedance on data quality and statistical significance in ERP recordings. **Psychophysiology**, Wiley Online Library, v. 47, n. 5, p. 888–904, 2010. Citado nas pp. 25, 26, 42.
- 61 MARINO, Marco; LIU, Quanying; DEL CASTELLO, Mariangela; CORSI, Cristiana; WENDEROTH, Nicole; MANTINI, Dante. Heart-Brain Interactions in the MR Environment: Characterization of the Ballistocardiogram in EEG Signals Collected During Simultaneous fMRI. **Brain Topography**, v. 31, n. 3, p. 337–345, 2018. doi: 10.1007/s10548-018-0631-1. Citado nas pp. 29, 30, 43.
- 62 WANG, Kai; LI, Wenjie; DONG, Li; ZOU, Ling; WANG, Changming. Clustering-constrained ICA for ballistocardiogram artifacts removal in simultaneous EEG-fMRI. **Frontiers in Neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 12, p. 59, 2018. Citado na p. 29.

-
- 63 MCINTOSH, James R; YAO, Jiaang; HONG, Linbi; FALLER, Josef; SAJDA, Paul. Ballistocardiogram artifact reduction in simultaneous EEG-fMRI using deep learning. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, IEEE, v. 68, n. 1, p. 78–89, 2020. Citado na p. 29.
- 64 ABREU, Rodolfo; LEITE, Marco; JORGE, João; GROUILLER, Frédéric; ZWAAG, Wietske van der; LEAL, Alberto; FIGUEIREDO, Patrícia. Ballistocardiogram artifact correction taking into account physiological signal preservation in simultaneous EEG-fMRI. **NeuroImage**, Elsevier, v. 135, p. 45–63, 2016. Citado nas pp. 29, 30, 43.
- 65 VANDERPERREN, Katrien; DE VOS, Maarten; RAMAUTAR, Jennifer R; NOVITSKIY, Nikolay; MENNES, Maarten; ASSECONDI, Sara; VANRUMSTE, Bart; STIERS, Peter; VAN DEN BERGH, Bea RH; WAGEMANS, Johan et al. Removal of BCG artifacts from EEG recordings inside the MR scanner: a comparison of methodological and validation-related aspects. **NeuroImage**, Elsevier, v. 50, n. 3, p. 920–934, 2010. Citado nas pp. 29, 30, 43.
- 66 KRISHNASWAMY, Pavitra; BONMASSAR, Giorgio; POULSEN, Catherine; PIERCE, Eric T; PURDON, Patrick L; BROWN, Emery N. Reference-free removal of EEG-fMRI ballistocardiogram artifacts with harmonic regression. **NeuroImage**, Elsevier, v. 128, p. 398–412, 2016. Citado na p. 29.
- 67 DEBENER, Stefan; MULLINGER, Karen J; NIAZY, Rami K; BOWTELL, Richard W. Properties of the ballistocardiogram artefact as revealed by EEG recordings at 1.5, 3 and 7 T static magnetic field strength. **International Journal of Psychophysiology**, Elsevier, v. 67, n. 3, p. 189–199, 2008. Citado nas pp. 29, 30.
- 68 ASSECONDI, Sara; VANDERPERREN, Katrien; NOVITSKIY, Nikolay; RAMAUTAR, Jennifer R; FIAS, Wim; STAELENS, Steven; STIERS, Peter; SUNAERT, Stefan; VAN HUFFEL, Sabine; LEMAHIEU, Ignace. Effect of the static magnetic field of the MR-scanner on ERPs: evaluation of visual, cognitive and motor potentials. **Clinical Neurophysiology**, Elsevier, v. 121, n. 5, p. 672–685, 2010. Citado nas pp. 29, 30.
- 69 KIEHL, Kent A; LAURENS, Kristin R; DUTY, Timothy L; FORSTER, Bruce B; LIDDLE, Peter F. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: An event-related fMRI study. **Psychophysiology**, Wiley Online Library, v. 38, n. 1, p. 133–142, 2001. Citado nas pp. 35, 36, 38–40, 42.
- 70 JUSTEN, Christoph; HERBERT, Cornelia. The spatio-temporal dynamics of deviance and target detection in the passive and active auditory oddball paradigm: a sLORETA study. **BMC neuroscience**, BioMed Central, v. 19, n. 1, p. 25, 2018. Citado nas pp. 35, 37, 38, 42.

- 71 WIMMER, R. D.; SCHMITT, L.; DAVIDSON, Thomas J.; NAKAJIMA, M.; DEISSEROTH, K.; HALASSA, Michael M. Thalamic control of sensory selection in divided attention. **Nature**, v. 526, p. 705–709, 2015. doi: 10.1038/nature15398. Citado na p. 39.
- 72 HALASSA, Michael M.; KASTNER, S. Thalamic functions in distributed cognitive control. **Nature Neuroscience**, v. 20, p. 1669–1679, 2017. doi: 10.1038/s41593-017-0020-1. Citado na p. 39.
- 73 WOLFF, Mathieu; WOLFF, Mathieu; MORCEAU, S.; MARTÍN-CORTECERO, J.; FOLKARD, R.; GROH, A. A thalamic bridge from sensory perception to cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 120, p. 222–235, 2020. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.013. Citado na p. 39.