



# REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



## ARTIGO DE REVISÃO

# Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho como ferramenta auxiliar no estudo do desenvolvimento infantil



Suelen Rosa de Oliveira\*, Ana Carolina Cabral de Paula Machado, Débora Marques de Miranda, Flávio dos Santos Campos, Cristina Oliveira Ribeiro, Lívia de Castro Magalhães e Maria Cândida Ferrarez Bouzada

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 28 de abril de 2014; aceito em 7 de agosto de 2014  
Disponível na Internet em 20 de março de 2015

### PALAVRAS-CHAVE

Desenvolvimento infantil;  
Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho;  
Processos hemodinâmicos

### Resumo

**Objetivo:** Investigar a aplicabilidade da espectroscopia de luz próxima ao infravermelho (NIRS) para avaliação da hemodinâmica cortical como ferramenta auxiliar no estudo do desenvolvimento infantil.

**Fontes de dados:** Revisão integrativa de literatura feita nas bases de dados PubMed e Lilacs, a partir da combinação das palavras-chave: “psychomotor performance/child development/growth and development/neurodevelopment/NIRS/spectroscopy/near-infrared” e seus correspondentes em português e espanhol. A pesquisa seguiu protocolo adaptado dos critérios estabelecidos pela Cochrane e teve como limite temporal de 2003 a 2013. Foram incluídas publicações nos idiomas inglês, português e espanhol.

**Síntese dos dados:** Foram localizados 484 artigos, dos quais 19 foram selecionados, 17 transversais e dois longitudinais, todos publicados em periódicos estrangeiros. A análise dos artigos permitiu agrupá-los, quanto à sua abordagem, em estudos funcionais e estudos não funcionais do desenvolvimento infantil. Os estudos funcionais abordaram o processamento de objetos e o desenvolvimento de habilidades sociais, da linguagem e cognitivo. Os estudos não funcionais discutiram a relação entre a saturação de oxigênio cerebral e o desfecho neurológico e a comparação entre a resposta hemodinâmica cortical de recém-nascidos prematuros e a termo.

**Conclusões:** A NIRS se torna, cada vez mais, uma opção viável e uma técnica potencialmente útil para estudos de atividade funcional do cérebro infantil.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sufmg@yahoo.com.br](mailto:sufmg@yahoo.com.br) (S.R. Oliveira).

**KEYWORDS**

Child development;  
Spectroscopy  
Near-infrared;  
Hemodynamics

**Near-infrared spectroscopy as an auxiliary tool in the study of child development****Abstract**

*Objective:* To investigate the applicability of Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for cortical hemodynamic assessment tool as an aid in the study of child development.

*Data source:* Search was conducted in the PubMed and Lilacs databases using the following keywords: "psychomotor performance/child development/growth and development/neurodevelopment/spectroscopy/near-infrared" and their equivalents in Portuguese and Spanish. The review was performed according to criteria established by Cochrane and search was limited to 2003 to 2013. English, Portuguese and Spanish were included in the search.

*Data synthesis:* Of the 484 articles, 19 were selected: 17 cross-sectional and two longitudinal studies, published in non-Brazilian journals. The analyzed articles were grouped in functional and non-functional studies of child development. Functional studies addressed the object processing, social skills development, language and cognitive development. Non-functional studies discussed the relationship between cerebral oxygen saturation and neurological outcomes, and the comparison between the cortical hemodynamic response of preterm and term newborns.

*Conclusions:* NIRS has become an increasingly feasible alternative and a potentially useful technique for studying functional activity of the infant brain.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho – do inglês Near Infrared Spectroscopy (NIRS) – representa um avanço nas técnicas de avaliação da função cerebral. Essa ferramenta é considerada promissora para a avaliação do funcionamento do córtex cerebral infantil e contribuiu para ampliar o conhecimento sobre os aspectos relacionados ao neurodesenvolvimento e à cognição em crianças.<sup>1-4</sup>

O mecanismo de ação da espectroscopia se baseia no fato de que a atividade neural é acompanhada por mudanças na oxigenação do sangue, no volume e no fluxo sanguíneo cerebral. Dessa forma, diferentes comprimentos de onda dentro do espectro próximo do infravermelho (780-2500 nm) são usados e captam diferentes características de absorção e dispersão da luz no tecido biológico. A luz parte de uma fonte, migra pelo tecido e é captada por um receptor. Considerando que a dispersão no tecido é uma constante, a atenuação da quantidade de luz que é captada pelo receptor pode ser calculada e fornecer uma medida indireta da atividade nesse tecido. Ou seja, são calculadas as variações na concentração de oxiemoglobina (HbO<sub>2</sub>), deoxiemoglobina (HHb) e de hemoglobina total (HbT), o que permite avaliar de forma quantitativa e qualitativa a hemodinâmica e a ativação neuronal.<sup>5,6</sup>

Em comparação com outras técnicas de neuroimagem, a NIRS tem a vantagem de ser um método não invasivo, portátil, silencioso, de relativo baixo custo, menos sensível a artefatos de movimento e mais seguro, por não necessitar de marcadores na corrente sanguínea e não implicar irradiação.<sup>1</sup> Além disso, permite que as crianças se movimentem no colo de seu cuidador, onde elas permanecem mais confortáveis e, conseqüentemente, mais propensas a completar o exame (fig. 1). Outra vantagem é que, como recém-nascidos e lactentes tendem a ter cabelo fino e seus

crânios são finos e pequenos, a proporção de perda de sinal devido à dispersão é menor do que para os participantes adultos.<sup>6</sup>

Embora a avaliação da hemodinâmica cerebral pareça ser vantajosa, é importante identificar como a metodologia é usada e em que tipo de pesquisa na área infantil. O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão integrativa da literatura publicada em periódicos indexados, de 2003 a 2013, sobre o uso da NIRS para avaliação da hemodinâmica cerebral como ferramenta auxiliar no estudo do desenvolvimento infantil normal.

**Método**

Foi feita revisão integrativa de acordo com uma adaptação dos critérios estabelecidos pela Cochrane, que incluíram: definição das bases de dados da pesquisa, definição de público-alvo, limite temporal, definição de palavras-chave, critérios de inclusão para a seleção dos estudos, avaliação da qualidade dos estudos, síntese e interpretação dos resultados.

A pesquisa foi feita nas bases de dados PubMed e Lilacs, a partir da combinação das seguintes palavras-chave: "psychomotor performance/child development/growth and development/neurodevelopment/NIRS/spectroscopy/near-infrared e seus correspondentes em português e espanhol.

Os critérios para inclusão dos artigos foram: tipo de estudo (coorte, caso-controle, transversal, estudos randomizados), público-alvo (crianças até sete anos), idioma das publicações (inglês, português e espanhol), disponibilidade na íntegra em meio digital e limite temporal (junho de 2003 a junho de 2013).

Os títulos foram selecionados por meio da leitura dos resumos, a fim de certificar se contemplavam o tema



**Figura 1** Criança de nove meses ao fazer o exame de espectroscopia (NIRS) no colo da mãe.

Fonte: Arquivo pessoal, com autorização da família.

norteador desta investigação e se atendiam aos critérios de inclusão. A etapa seguinte consistiu na recuperação dos artigos e na leitura na íntegra. Essa etapa foi feita em dois momentos: inicialmente dois pesquisadores fizeram a leitura e a seleção dos artigos de maneira independente, no segundo momento as informações foram cruzadas e foram selecionados os artigos em concordância.

O passo seguinte foi a identificação das ideias centrais de cada artigo, que depois foram agrupadas de acordo com temas recorrentes e formaram categorias temáticas. Essas categorias foram analisadas e permitiram a articulação entre os temas encontrados e a elaboração da síntese do conhecimento produzido.

## Resultados

A partir da combinação de descritores e bases de dados citadas anteriormente, foram localizados 484 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 19, 17 transversais e dois longitudinais.

A diferença entre o número de publicações localizadas e o número de publicações selecionadas deve-se ao fato de que a maioria dos trabalhos localizados consistia de artigos de revisão, amostras de faixas etárias acima da que foi delimitada, estudos feitos com animais, artigos que se limitavam a explorar aspectos metodológicos da técnica

de espectroscopia, publicações anteriores ao período delimitado nos critérios de inclusão, outros idiomas e artigos não disponíveis em meio digital.

Todos os artigos selecionados foram publicados em 12 periódicos estrangeiros, numa distribuição heterogênea. Destacou-se o predomínio de publicações no periódico *NeuroImage* (26,3%). Quanto à distribuição dos artigos pelo ano da publicação, foram encontradas quatro (21%) em 2012 e três (15,8%) em cada ano, em 2011, 2010, 2009 e 2007. Os demais foram publicados em 2006 (5,3%) e 2008 (10,5%).

A análise dos artigos permitiu agrupá-los quanto ao uso ou não de paradigmas de estimulação para investigar a ativação cortical. Os estudos que avaliaram a ativação neural durante o desempenho de paradigmas de estimulação foram denominados funcionais. Os estudos funcionais abordaram quatro temas relacionados ao desenvolvimento infantil: processamento de objetos (*tabela 1*), desenvolvimento de habilidades sociais, desenvolvimento cognitivo (*tabela 2*) e da linguagem (*tabela 3*). Denominamos estudos não funcionais aqueles que não fizeram uso de paradigmas de estimulação específicos e avaliaram apenas as oscilações espontâneas da hemodinâmica cortical (*tabela 4*).

Quanto à metodologia, todos usaram equipamentos NIR de onda contínua, multicanais, com dois componentes de onda, e a maioria seguiu a padronização do sistema internacional 10-20 de eletroencefalografia para a localização dos optodos. Foi relatada perda amostral entre 3% e 80%. As justificativas para as perdas, como especificado pelos autores, foram: artefatos de movimento, obstrução pelos cabelos, falhas no protocolo experimental, choro e agitação, dificuldade para obter sinal óptico e intolerância ao equipamento.

Os estudos sobre processamento de objetos foram desenvolvidos com crianças de dois a 12 meses e tiveram como objetivo investigar a organização funcional cortical referente à percepção visual de objetos (cor, forma e movimento). Os principais resultados evidenciaram que, aos dois e três meses, já é possível identificar regiões corticais funcionalmente diferenciadas para a percepção visual.<sup>7-10</sup>

Sobre o desenvolvimento de habilidades sociais, os estudos analisaram a ativação funcional em vias corticais relacionadas às habilidades sociais de crianças de cinco e oito meses, com o uso de imagens da face humana em diferentes planos e expressões faciais. Os resultados indicaram que, aos cinco meses, já existe uma área especializada do córtex temporal ativada por estímulos sociais.<sup>11,12</sup> Além disso, verificou-se dominância do hemisfério direito na percepção do plano frontal e perfil da face,<sup>12</sup> enquanto que para a percepção de estímulos sociais dinâmicos a ativação cortical ocorre bilateralmente.<sup>11</sup>

Os trabalhos sobre o desenvolvimento da linguagem foram feitos com crianças na faixa entre dois meses e quatro anos, com a proposta de analisar o processamento funcional cerebral da linguagem e abordagem, principalmente, do processamento fonético,<sup>13-15</sup> da prosódia,<sup>16,17</sup> da lateralização da fala<sup>13,14,16,18</sup> e da influência da familiaridade do orador na percepção da fala.<sup>19</sup> Os resultados foram consistentes com os obtidos por meio de outros métodos neurofisiológicos e destacou-se que: respostas para contrastes fonêmicos específicos do idioma estão presentes a partir de seis meses, porém essas se tornam consistentes e lateralizadas somente após 12 meses.<sup>13</sup> Diferenças nos padrões

**Tabela 1** Características dos estudos funcionais da hemodinâmica cortical com o uso de NIRS para avaliar o processamento de objetos

Categorização	Referências	Objetivos	Amostra (n)	Principais resultados
Processamento de objetos	Watanabe et al. <sup>7</sup>	Investigar o desenvolvimento funcional cortical por meio das respostas hemodinâmicas medidas pela NIRS durante a apresentação de estímulos visuais específicos, em crianças com 2 meses	40	Regiões funcionais corticais surgem aos 2-3 meses para a percepção visual
	Wilcox et al. <sup>8</sup>	Investigar a aplicabilidade da NIRS na avaliação do processamento cerebral de objetos em crianças de 6,5 meses	35	A NIRS é suficientemente sensível para avaliar as bases neurais de processamento de objetos em lactentes
	Wilcox et al. <sup>9</sup>	Avaliar a organização funcional de áreas visuais de processamento de objetos em crianças de 3-5 meses e 11-12 meses	111	O córtex da criança é funcionalmente especializado para o processamento de objetos no início do primeiro ano, mas os padrões de ativação mudam entre 3 e 12 meses, o que pode refletir uma reorganização funcional do córtex imaturo ou estar relacionado a diferenças nos processos cognitivos relacionados à idade
	Watanabe et al. <sup>10</sup>	Estudar a percepção visual e entender a organização funcional cortical em crianças de 3 meses	72	Regiões sensoriais, áreas de associação e região pré-frontal estão funcionalmente diferenciadas aos 3 meses e diversas regiões do córtex, incluindo a região pré-frontal, são ativadas durante a percepção de eventos visuais

prosódicos foram discriminadas por neonatos entre um e nove dias de vida<sup>17</sup> e a especialização funcional do hemisfério direito para o processamento da prosódia está presente, com padrão de resposta semelhante ao do adulto, aos quatro anos.<sup>16</sup>

A abordagem do desenvolvimento cognitivo envolveu o estudo da flexibilidade cognitiva, em crianças aos três e quatro anos, e da memória, em recém-nascidos. Os principais achados indicaram que o desenvolvimento da habilidade de flexibilidade cognitiva está relacionado ao desenvolvimento do córtex pré-frontal inferior e apontam que as crianças desenvolvem ativações pré-frontais entre três e quatro anos.<sup>20</sup> Sobre a memória neonatal, em um estudo foi investigada a habilidade de recém-nascidos para memorizar palavras, com enfoque nas causas de esquecimento na primeira infância e testada a capacidade de neonatos de reconhecer palavras após um período de familiarização. Foi encontrado que os recém-nascidos já são capazes de memorizar palavras horas após o nascimento.<sup>21</sup>

Os estudos não funcionais discutiram a relação entre a saturação de oxigênio cerebral e o desfecho neurológico<sup>22-24</sup> e a comparação entre a resposta hemodinâmica cortical de recém-nascidos prematuros e a termo.<sup>25</sup> Todos usaram

equipamento de onda contínua, com variação de dois a 24 canais, e apenas um usou o sistema internacional 10-20 para posicionamento dos optodos, com perda amostral que variou de 14% a 56%. As causas relatadas para essas perdas foram: óbito neonatal, síndrome diagnosticada, perdas de seguimento e falhas no protocolo experimental.

Foram avaliadas crianças menores de 12 meses e os principais resultados sugerem que os valores de saturação de oxigênio cerebral e da fração de extração de oxigênio podem estar relacionados aos desfechos neurológicos<sup>22-24</sup> e que as oscilações de fluxo sanguíneo cerebral no estado de repouso diferem entre recém-nascidos prematuros e a termo.<sup>25</sup>

## Discussão

Antes do advento das técnicas de neuroimagem, a associação entre regiões do cérebro e o neurodesenvolvimento era obtida principalmente pelas investigações neuropsicológicas clínicas de pacientes com lesão cerebral e exames *post mortem*. Com o avanço dessa tecnologia, tornou-se possível investigar não só as áreas do cérebro envolvidas em uma determinada habilidade, mas

**Tabela 2** Características dos estudos funcionais da hemodinâmica cortical com o uso de NIRS para avaliar o desenvolvimento de habilidades sociais e desenvolvimento cognitivo

Categorização	Referências	Objetivos	Amostra (n)	Principais resultados
Desenvolvimento de habilidades sociais	Lloyd-Fox et al. <sup>11</sup>	Investigar a ativação funcional em vias corticais relacionadas às habilidades sociais de crianças de 5 meses	36	Aumento significativo da oxiemoglobina em dois sítios temporais posteriores, bilateralmente, o que indica que essas áreas estão envolvidas na rede de cérebro social em lactentes jovens
	Nakato et al. <sup>12</sup>	Investigar o processamento da face em crianças de 5 e 8 meses	20	A atividade cerebral para a percepção da face é invariante em relação à vista (frontal ou perfil) aos 8 meses, mas não aos 5 meses. O hemisfério direito é o dominante para a percepção frontal e de perfil da face
Desenvolvimento cognitivo	Moriguchi; Hiraki <sup>20</sup>	Estudar o desenvolvimento da função pré-frontal em crianças com 3 e 4 anos	13	As crianças apresentaram um melhor desempenho comportamental e ativação pré-frontal inferior significativamente mais forte aos 4 anos do que aos 3 anos. As crianças que tiveram melhor desempenho em tarefas aos 3 anos mostraram ativação significativa da região pré-frontal inferior direita nessa idade e ativação significativa de regiões pré-frontais inferiores bilaterais aos 4 anos. Crianças que apresentaram pior desempenho aos 3 anos não apresentaram ativação pré-frontal inferior significativa nessa idade, mas ativação significativa no córtex pré-frontal inferior esquerdo aos 4 anos. Esses resultados indicam que o desenvolvimento das capacidades cognitivas pode ser apoiado pelo desenvolvimento do córtex pré-frontal inferior
	Benavides et al. <sup>21</sup>	Investigar a habilidade de recém-nascidos para memorizar palavras	112	A interferência retroativa é uma importante causa de esquecimento nos estágios iniciais de aquisição da linguagem e o fenômeno de interferência que causa esquecimento é seletivo

também os circuitos neurais envolvidos em uma função em particular.<sup>26</sup>

Métodos não invasivos têm sido explorados para fazer inferências sobre correlatos neurais dos processos ligados ao desenvolvimento humano. Dentre esses métodos, alguns registram flutuações magnéticas (magnetoencefalografia, MEG) ou elétricas (eletroencefalograma, EEG e eletroencefalograma de amplitude integrada, a EEG) que ocorrem na

atividade neural; enquanto outros, tais como a ressonância magnética funcional (fRMN) e a espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional (fNIR ou fNIRS), medem as alterações locais na atividade hemodinâmica cerebral, que podem ser usadas para fazer inferências sobre a atividade neural subjacente.<sup>1</sup>

Muitas dessas técnicas, bem estabelecidas para uso em adultos, têm restrições para uso em crianças. Dentre todas

**Tabela 3** Características dos estudos funcionais da hemodinâmica cortical com o uso de NIRS para avaliar o desenvolvimento da linguagem

Categorização	Referências	Objetivos	Amostra (n)	Principais resultados
Desenvolvimento da linguagem	Minagawa-Kawai et al. <sup>13</sup>	Investigar o desenvolvimento do processo de ajustamento neural para contrastes fonêmicos específicos do idioma em crianças de 3 a 28 meses	57	A resposta cerebral fonêmica-específica foi encontrada a partir de 6-7 meses, mas não houve lateralização. Uma resposta fonêmica-específica consistente e lateralizada só foi observada após 12 meses
	Minagawa-Kawai et al. <sup>14</sup>	Investigar a natureza do processamento funcional cerebral da linguagem aos 4 meses	12	Aos 4 meses, o cérebro humano é mais responsivo à linguagem nativa e o processamento da fala é baseado em uma interação entre sistemas auditivos genéricos e mecanismos de aprendizagem
	Wartenburger, et al. <sup>16</sup>	Determinar ativações cerebrais correlacionadas com a percepção e processamento de prosódia aos 4 anos	51	Os resultados evidenciaram que os processos específicos de linguagem em crianças dependem de uma especialização inter-hemisférica, com dominância hemisférica esquerda para o processamento de informações do tipo segmentar (fonológico) e dominância do hemisfério direito para o processamento suprasegmentar (prosódico). Na idade de 4 anos, a especialização funcional do hemisfério direito para o processamento da prosódia está presente, com padrão de resposta semelhante ao do adulto
	Bortfeld et al. <sup>18</sup>	Avaliar a utilidade da NIRS como uma técnica para o estudo do processamento da fala infantil em crianças de 6 e 9 meses	21	Os resultados revelaram alterações hemodinâmicas significativas no córtex temporal esquerdo em resposta ao estímulo audiovisual quando comparado com o estímulo visual isolado, assim como mudanças relativas em todas as condições de estímulo em regiões homólogas do córtex direito nas mesmas crianças. Os resultados são consistentes com os obtidos por meio de outros métodos neurofisiológicos e destacam a utilidade do método NIRS para estabelecer correlatos neurais do desenvolvimento da linguagem em crianças de 6 e 9 meses

Tabela 3 (Continuação)

Categorização	Referências	Objetivos	Amostra (n)	Principais resultados
	Petitto et al. <sup>15</sup>	Explorar, com a NIRS, o processamento fonético precoce em crianças bilíngues e monolíngues, entre 2 e 16 meses	61	Crianças bilíngues e monolíngues mostraram ativação nas mesmas áreas de linguagem classicamente observadas em adultos, incluindo o giro temporal superior esquerdo e o córtex frontal inferior esquerdo, com uma intrigante diferença temporal de desenvolvimento: a ativação do giro temporal superior esquerdo foi observada mais cedo e permaneceu com atividade estável ao longo do tempo, enquanto o córtex frontal inferior esquerdo apresentou maior aumento de ativação neural em bebês mais velhos e correspondeu à idade precisa na qual os bebês alcançam o primeiro marco universal da aquisição de linguagem. Os bebês bilíngues mantiveram a sensibilidade linguística aberta por mais tempo
	Saito et al. <sup>17</sup>	Examinar, com a NIRS, como o lobo frontal de recém-nascidos responde às mudanças na prosódia	20	Neonatos entre 1 e 9 dias já podem discriminar diferenças nos padrões prosódicos
	Naoi et al. <sup>19</sup>	Analisar com a NIRS as respostas hemodinâmicas cerebrais ao discurso direcionado à criança, em crianças entre 4 e 13 meses	48	As respostas variam em função da idade da criança, da familiaridade do orador e também quanto à fala dirigida à criança ou a fala dirigida ao adulto. Esses resultados sugerem uma função diferencial para áreas frontais e temporais no processamento do discurso dirigido à criança por diferentes oradores

**Tabela 4** Características dos estudos não funcionais da hemodinâmica cortical com o uso de NIRS

Categorização	Referências	Objetivos	Amostra (n)	Principais resultados
Relação entre a saturação de oxigênio cerebral perioperatória e o desfecho neurológico	Toet et al. <sup>22</sup>	Analisar a relação entre o valor da saturação de oxigênio e da fração de extração de oxigênio cerebral, medidos pela NIRS e o EEG, em neonatos com até 48 horas de vida e o resultado de desenvolvimento	18	Valores de saturação de oxigênio e da fração de extração de oxigênio são estáveis em crianças com desenvolvimento normal, mas aumentam e diminuem, respectivamente, em crianças com desenvolvimento alterado. EEG mostrou relação mais próxima com o resultado de desenvolvimento
	Kussman et al. <sup>23</sup>	Avaliar a relação entre a saturação de oxigênio cerebral perioperatória medida pela NIRS e o desfecho neurológico com 1 ano	89	Períodos perioperatórios de diminuição de saturação de oxigênio cerebral estão associados com desenvolvimento psicomotor alterado e anormalidades cerebrais em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca reparadora
	Simons et al. <sup>24</sup>	Explorar a relação entre a saturação de oxigênio cerebral perioperatória medida pela NIRS e o neurodesenvolvimento aos 2 anos	27	A saturação de oxigênio cerebral perioperatória medida pela NIRS pode ser um preditor útil de habilidades de linguagem, mas não parece prever sequelas cognitivas ou motoras aos 2 anos em crianças submetidas à cirurgia para doença cardíaca congênita
Hemodinâmica cortical de recém-nascidos prematuros e a termo	Kato et al. <sup>25</sup>	Mensurar as oscilações de fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos prematuros e a termo	19	Os resultados sugerem que as oscilações de fluxo sanguíneo cerebral no estado de repouso diferem entre prematuros e a termo e que o desenvolvimento da regulação circulatória e atividade neural em recém-nascidos prematuros é influenciado pelo ambiente extrauterino

as técnicas de imagem cerebral, a fRNM é considerada como o “padrão ouro” para o mapeamento não invasivo funcional do cérebro humano.<sup>26</sup> Essa técnica se destaca em relação às demais pela sua alta resolução espacial, por apresentar rotinas de aquisição e de análise de dados bem estabelecidas e por favorecer a sua aplicação em pesquisas, dentre outros motivos pela maior facilidade de se estabelecerem comparações entre resultados de diferentes estudos. Entretanto, assim como a MEG, a fRNM requer que o participante permaneça imóvel, geralmente enrolado ou contido. Existem alguns estudos publicados que usam essas técnicas em crianças. No entanto, esses trabalhos geralmente se limitam ao estudo de crianças que dormem, sedadas ou muito jovens.

Durante muitos anos, a primeira escolha para estudos de neuroimagem em crianças acordadas foi o EEG, uma técnica com alta resolução temporal, mas de relativamente baixa resolução espacial.<sup>6</sup> Nesse campo, o monitoramento cerebral contínuo por aEEG tem sido aplicado em neonatos para avaliar a função cerebral em tempo real e por longos períodos, o que possibilita uma melhor classificação

da gravidade de encefalopatia, a detecção de convulsões subclínicas precoces e o monitoramento da resposta ao tratamento.<sup>27</sup> Anormalidades encontradas no aEEG no início da vida têm fortes índices preditivos de resultados anormais com um ano.<sup>28</sup>

Em comparação com as técnicas anteriormente descritas, a NIRS oferece uma nova direção para o estudo do desenvolvimento infantil, pois apresenta as seguintes vantagens sobre esses métodos: melhor resolução temporal, maior segurança, é silenciosa e menos sensível a artefatos de movimento, exige estabilização menos rígida da cabeça e do corpo, sem necessidade de um marcador ou substância de suporte a ser injetado na corrente sanguínea.<sup>2</sup>

O método NIRS mais comumente usado e mais simples envolve a medição da intensidade da luz refletida de forma difusa com fontes que emitem luz continuamente. Instrumentos que adquirem tais medidas são referidos como sistemas de onda contínua.<sup>29</sup> Todos os estudos aqui discutidos lançaram mão desse método, que, embora não forneça medidas quantitativas das concentrações absolutas dos diferentes tipos de hemoglobina, fornece estimativas



das alterações de suas concentrações a partir de um valor basal, e reflete, desse modo, variações no uso do oxigênio tecidual.<sup>5</sup>

O uso de múltiplos canais com diferentes combinações de fontes e detectores foi descrito na literatura nos últimos anos. Até o início de 1990, quase todos os sistemas NIRS empregavam um ou dois canais de medição, mas, com o passar do tempo, o número de canais dos sistemas disponíveis tem aumentado e melhorado a resolução espacial.<sup>29</sup> Nos trabalhos revisados, a maioria usou sistemas de aquisição multicanais, o que permite maior cobertura da região de interesse.

As vantagens de se aumentar o número de canais são claras. No entanto, isso resulta no inevitável aumento de peso e tamanho do dispositivo de manutenção do posicionamento dos optodos no escalpo. Isso pode explicar a maior proporção de perda de dados ópticos devido a artefatos de movimento excessivo. As perdas relatadas na literatura variam de 12,5% a 70%,<sup>6</sup> similares às perdas encontradas nesta revisão: 3% a 80% nos estudos funcionais e 14% a 56% nos estudos não funcionais. Uma possível explicação para a perda mais elevada nos estudos funcionais seria o uso de protocolos de coleta de dados mais complexos, que empreguem maior número de canais.

Embora NIRS tenha sido desenvolvida há mais de 35 anos, não foi aplicada em crianças acordadas até meados de 1990. Investigações nesse campo têm se expandido rapidamente e fornecido evidências de que NIRS pode ser usada para coletar informações sobre a hemodinâmica correlacionada à atividade neural na população infantil, desde a mais tenra idade, com tarefas que avaliam habilidades cognitivas, aquisição da linguagem, percepção visual, cognição social e outros aspectos funcionais do cérebro durante a infância.<sup>30</sup> Além disso, os estudos não funcionais de NIRS têm revelado o seu potencial como ferramenta de prognóstico, a partir do monitoramento não invasivo da hemodinâmica e oxigenação cerebral.<sup>22,31-33</sup>

A partir das publicações analisadas, foi possível reconhecer avanços no uso da espectroscopia NIR no estudo do desenvolvimento infantil. Entretanto, alguns entraves metodológicos inerentes ao uso dessa tecnologia merecem ser considerados. Condizente com o resultado de outros estudos de revisão sobre a NIRS, observou-se nas publicações aqui analisadas uma grande variabilidade na metodologia empregada na aquisição e análise dos dados. O uso de diferentes combinações de comprimentos de onda e diferentes separações entre fontes e detectores pode afetar a resposta captada. Nos 19 estudos incluídos, identificamos sete diferentes combinações de comprimentos de onda. A separação entre optodos foi mais uniforme, de 2cm a 3cm, valores adequados para a população infantil.

Outra questão que merece ser abordada diz respeito às grandes diferenças observadas no tamanho das amostras dos estudos (entre 12 e 112 sujeitos) e às expressivas perdas pela qualidade do sinal gerado. Desde que se obtenha uma taxa de sinal-ruído satisfatória para gerar imagens ópticas, tem se assumido que a variação inerente ao comportamento infantil requer que sejam testadas pelo menos 10 crianças em cada grupo.<sup>34</sup> As pesquisas revisadas analisaram amostras com 12 ou mais crianças. Entretanto, um dos estudos, que propôs avaliar a relação entre o valor da saturação de oxigênio, a fração de extração de oxigênio cerebral e o resultado de desenvolvimento,<sup>22</sup> com amostra inicial de

18 crianças, perdeu nove delas por óbito, ficou com uma amostra final de nove crianças e encontrou alteração de desenvolvimento em apenas uma. Apesar da importância de pesquisas como essa para ampliar o corpo de conhecimentos atuais que reforçam a validade da NIRS para o estudo do cérebro infantil em desenvolvimento, a interpretação de resultados obtidos com grupos amostrais pequenos deve ser muito cautelosa e a sua projeção para outros contextos ou populações fica prejudicada.

Além disso, a dificuldade de se determinarem os locais de posicionamento dos optodos com o uso de marcadores externos, principalmente na população pediátrica, deve ser considerada. Uma tendência atual nos estudos de NIRS, e que foi identificada em 13 dos 19 artigos incluídos nesta revisão, é a adoção do sistema internacional 10-20 de eletroencefalografia para posicionamento dos optodos.

É preciso ainda definir o número de experiências necessárias para obter uma resposta significativa. Encontrar o equilíbrio entre o número de repetições necessárias para captar uma resposta verdadeira, sem tornar o ensaio muito longo e estressante, parece ser um aspecto delicado das pesquisas que usaram NIRS em crianças. Isso se deve ao fato de que o sinal inadequado e os artefatos de movimentos fazem com que, com frequência, seja necessário repetir os experimentos. Os estudos aqui revisados apresentaram não só uma grande variabilidade em relação ao número de experiências como também quanto à duração dos ensaios, o que reforça a premissa de que ainda não existe um consenso sobre esse aspecto na literatura. Alguns autores ressaltam que o uso de experimentos longos poderia levar a uma diminuição da resposta no decorrer do tempo, visto que o organismo se adapta ao estímulo repetido muitas vezes. Além disso, os desenhos de estudo em blocos, com longos períodos de estimulação e descanso, tem potencial risco para falsas mudanças positivas/negativas no sinal devido a qualquer flutuação de baixa frequência da linha de base ou artefatos de movimento.<sup>35</sup> Por outro lado, há autores que recomendam que os estímulos sejam repetidos pelo menos 10 vezes, visto que alterações espontâneas no volume de sangue cerebral são comuns. Por exemplo, as chamadas ondas de Mayer ou vasoção lenta em 0,1 Hz. Tais alterações são aproximadamente do mesmo tamanho que as ativações funcionais e, assim, podem ser confundidas. A repetição possibilita a tomada de médias de séries temporais e reduz a influência de alterações espontâneas, visto que essas não são sincronizadas com a estimulação.<sup>36</sup>

É relevante destacar que essa revisão pretendeu enfatizar a NIRS como ferramenta auxiliar para o estudo do desenvolvimento infantil normal. Por esse motivo, não foram incluídos estudos que abordaram transtornos do desenvolvimento devido à grande especificidade de cada um. Entretanto, faz-se necessário ressaltar que a literatura atual sobre a NIRS também tem enfatizado a adequabilidade dessa tecnologia na pesquisa de distúrbios do desenvolvimento infantil e é crescente o número de publicações nessa área. Nesse contexto, têm se destacado os estudos sobre o distúrbio do espectro autista,<sup>37,38</sup> déficit de atenção e hiperatividade,<sup>39</sup> paralisia cerebral<sup>40-42</sup> e síndrome de Down.<sup>43</sup>

Em conclusão, a NIRS, cada vez mais, se torna uma opção prática e uma técnica potencialmente útil para estudos de atividade funcional do cérebro infantil. O desenvolvimento

de equipamentos mais adequados para uso em crianças tem crescido, de modo que os resultados obtidos ao se usar a tecnologia NIRS sejam mais confiáveis. É importante destacar que a localização espacial de sinais nunca vai alcançar a precisão de fRNM, mas em conjunto com outras técnicas, como o EEG, a NIRS emerge como uma importante ferramenta não invasiva para o estudo do cérebro em desenvolvimento.

## Financiamento

Este artigo faz parte da pesquisa “Espectroscopia no infravermelho próximo na predição do neurodesenvolvimento de prematuros aos 4 e 8 meses de idade corrigida”, que recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig). Número do processo: APQ-01182-13.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Gervain J, Mehler J, Werker JF, Nelson CA, Csibra G, Lloyd-Fox S, et al. Near-infrared spectroscopy: a report from the McDonnell infant methodology consortium. *Dev Cogn Neurosci*. 2011;1:22–46.
- Nagamitsu S, Yamashita Y, Tanaka H, Matsuishi T. Functional near-infrared spectroscopy studies in children. *Biopsychosoc Med*. 2012;6:1–7.
- Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS One*. 2011;6:e25944.
- Franceschini MA, Thaker S, Themelis G, Krishnamoorthy KK, Bortfeld H, Diamond SG, et al. Assessment of infant brain development with frequency-domain near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res*. 2007;61:546–51.
- Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23:341–51.
- Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE. Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34:269–84.
- Watanabe H, Homae F, Taga G. General to specific development of functional activation in the cerebral cortexes of 2- to 3-month-old infants. *Neuroimage*. 2010;50:1536–44.
- Wilcox T, Bortfeld H, Woods R, Wruck E, Boas DA. Hemodynamic response to featural changes in the occipital and inferior temporal cortex in infants: a preliminary methodological exploration. *Dev Sci*. 2008;11:361–70.
- Wilcox T, Stubbs S, Hirshkowitz A, Boas DA. Functional activation of the infant cortex during object processing. *Neuroimage*. 2012;62:1833–40.
- Watanabe H, Homae F, Nakano T, Taga G. Functional activation in diverse regions of the developing brain of human infants. *Neuroimage*. 2008;43:346–57.
- Lloyd-Fox S, Blasi A, Volein A, Everdell N, Elwell CE, Johnson MH. Social perception in infancy: a near infrared spectroscopy study. *Child Development*. 2009;80:986–99.
- Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Watanabe S, Kakigi R. When do infants differentiate profile face from frontal face? A near-infrared spectroscopic study. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:462–72.
- Minagawa-Kawai Y, Mori K, Naoi N, Kojima S. Neural attunement processes in infants during the acquisition of a language-specific phonemic contrast. *J Neurosci*. 2007;27:315–21.
- Minagawa-Kawai Y, Van der Lely H, Ramus F, Sato Y, Mazuka R, Dupoux E. Optical brain imaging reveals general auditory and language-specific processing in early infant development. *Cereb Cortex*. 2011;21:254–61.
- Petitto LA, Berens MS, Kovelman I, Dubins MH, Jasinska K, The Shalinsky M. Perceptual Wedge hypothesis as the basis for bilingual babies’ phonetic processing advantage: new insights from fNIRS brain imaging. *Brain Lang*. 2012;121:130–43.
- Wartenburger I, Steinbrink J, Telkemeyer S, Friedrich M, Friederici AD, Obrig H. The processing of prosody: evidence of interhemispheric specialization at the age of four. *Neuroimage*. 2007;34:416–25.
- Saito Y, Kondo T, Aoyama S, Fukumoto R, Konishi N, Nakamura K, et al. The function of the frontal lobe in neonates for response to a prosodic voice. *Early Hum Dev*. 2007;83:225–30.
- Bortfeld H, Fava E, Boas DA. Identifying cortical lateralization of speech processing in infants using near-infrared spectroscopy. *Dev Neuropsychol*. 2009;34:52–65.
- Naoi N, Minagawa-Kawai Y, Kobayashi A, Takeuchi K, Nakamura K, Yamamoto J, et al. Cerebral responses to infant-directed speech and the effect of talker familiarity. *Neuroimage*. 2012;59:1735–44.
- Moriguchi Y, Hirakic K. Longitudinal development of prefrontal function during early childhood. *Dev Cogn Neurosci*. 2011;1:153–62.
- Benavides-Varela S, Gómez DM, Macagno F, Bion RA, Peretz I, et al. Memory in the Neonate brain. *PLoS ONE*. 2011;6:e27497.
- Toet MC, Lemmers PM, Van Schelvenb LJ, Van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117:333–9.
- Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, et al. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain MRI at one year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*. 2010;122:245–54.
- Simons J, Sood ED, Derby CD, Pizarro C. Predictive value of near-infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:118–25.
- Kato I, Kusaka T, Nishida T, Koyano K, Nakamura S, Nakamura M, et al. Extrauterine environment influences spontaneous low-frequency oscillations in the preterm brain. *Brain Dev*. 2013;35:17–25.
- Cutini S, Moro SB, Bisconti S. Functional near infrared optical imaging in cognitive neuroscience: an introductory review. *J Near Infrared Spectrosc*. 2012;20:75–92.
- Toso PA, González AJ, Pérez ME, Kattan J, Fabres JG, Tapia JL, et al. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:143–8.
- Laptook A. Amplitude integrated electroencephalogram (aEEG): has it found its niche in neonatal intensive care unit? *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:102–4.
- Minagawa-Kawai Y, Mori K, Hebden JC, Dupoux E. Optical imaging of infants’ neurocognitive development: recent advances and perspectives. *Dev Neurobiol*. 2008;68:712–28.
- Aslin RN, Mehler J. Near-infrared spectroscopy for functional studies of brain activity in human infants: promise, prospects, and challenges. *J Biomed Opt*. 2005;10:11009.
- Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F263–8.
- Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards A, Townsend J, Stewart A, et al. Abnormal cerebral haemodynamics in

- perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F110–5.
33. Van Bel FV, Dorrepaal CA, Benders MJ, Zeeuwe PE, Van de Bor MV, Berger HM. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics.* 1993;92:365–72.
  34. Hespos SJ, Ferry AL, Cannistraci CJ, Gore J, Park S. Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants. In: Roe AW, editor. *Imaging the brain with optical methods.* New York: Springer; 2010. p. 159–76.
  35. Taga G, Asakawa K, Maki A, Konishi Y, Koizumi H. Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography. *PNAS.* 2003;100:10722–7.
  36. Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clin Perinatol.* 2009;36:807–34.
  37. Iwanaga R, Tanaka G, Nakane H, Honda S, Imamura A, Ozawa H. Usefulness of near-infrared spectroscopy to detect brain dysfunction in children with autism spectrum disorder when inferring the mental state of others. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67:203–9.
  38. Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, et al. Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2013;8:e56087.
  39. Tsujimoto S, Yasumura A, Yamashita Y, Torii M, Kaga M, Inagaki M. Increased prefrontal oxygenation related to distractor-resistant working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev.* 2013;44:678–88.
  40. Chaudhary U, Hall M, Gonzalez J, Elbaum L, Bloyer M, Godavarty A. Motor response investigation in individuals with cerebral palsy using near infrared spectroscopy: pilot study. *Appl Opt.* 2014;53:503–10.
  41. Kurz MJ, Wilson TW, Arpin DJ. An fNIRS exploratory investigation of the cortical activity during gait in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Brain Dev.* 2014. Epub 2014 Feb 5.
  42. Tian F, Delgado MR, Dhamne SC, Khan B, Alexandrakis G, Romero MI, et al. Quantification of functional near infrared spectroscopy to assess cortical reorganization in children with cerebral palsy. *Opt Express.* 2010;18:25973–86.
  43. Imai M, Watanabe H, Yasui K, Kimura Y, Shitara Y, Tsuchida S, et al. Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome. *Neuroimage.* 2014;85:272–8.