

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE**

**ANA CAROLINA CABRAL DE PAULA MACHADO**

**PROCESSAMENTO SENSORIAL, NAS IDADES DE SEIS E 12 MESES,  
EM LACTENTES NASCIDOS PRÉ-TERMO E A TERMO: ESTUDO  
PROSPECTIVO DA RESPOSTA CORTICAL E COMPORTAMENTO  
ADAPTATIVO À ESTIMULAÇÃO SENSORIAL**

**BELO HORIZONTE**

**2020**

ANA CAROLINA CABRAL DE PAULA MACHADO

**PROCESSAMENTO SENSORIAL, NAS IDADES DE SEIS E 12 MESES,  
EM LACTENTES NASCIDOS PRÉ-TERMO E A TERMO: ESTUDO  
PROSPECTIVO DA RESPOSTA CORTICAL E COMPORTAMENTO  
ADAPTATIVO À ESTIMULAÇÃO SENSORIAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Coorientadora: Profa. Dra. Livia de Castro Magalhães

BELO HORIZONTE

2020

Machado, Ana Carolina Cabral de Paula.  
M149p Processamento sensorial, nas idades de seis e 12 meses, em lactentes nascidos pré-termo e a termo [manuscrito]: estudo prospetivo da resposta cortical e comportamento adaptativo à estimulação sensorial. / Ana Carolina Cabral de Paula Machado. - - Belo Horizonte: 2020.  
96f.: il.  
Orientador (a): Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.  
Coorientador (a): Lívia de Castro Magalhães.  
Área de concentração: Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier. 2. Nascimento Prematuro. 3. Sensação. 4. Modalidades Sensoriais. 5. Percepção do Tato. 6. Dissertação Acadêmica. I. Viana, Maria Cândida Ferrarez Bouzada. II. Magalhães, Lívia de Castro. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 702

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

# FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

## FOLHA DE APROVAÇÃO

PROCESSAMENTO SENSORIAL EM CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-TERMO E A TERMO NAS IDADES DE SEIS E 12 MESES: ESTUDO PROSPECTIVO DA RESPOSTA CORTICAL E COMPORTAMENTO ADAPTATIVO À ESTIMULAÇÃO SENSORIAL

ANA CAROLINA CABRAL DE PAULA MACHADO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia vinte e um de dezembro de dois mil e vinte, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores: Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Orientadora (UFMG), Ana Amélia Cardoso Rodrigues (EEFTO/UFMG), Ana Cristina Resende Camargos (EEFTO/UFMG), Daniela Marques de Lima Mota Ferreira (UFU), Jonas Jardim de Paula (FCMMG), e Livia de Castro Magalhaes - Coorientadora (UFMG)

Belo Horizonte, 21 de dezembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, Usuário Externo, em 22/12/2020, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Ana Amélia Cardoso Rodrigues, Professora do Magistério Superior, em 22/12/2020, às 12:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Jonas Jardim de Paula, Usuário Externo, em 22/12/2020, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, Professora do Magistério Superior, em 22/12/2020, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Livia de Castro Magalhaes, Membro, em 23/12/2020, às 08:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Ana Cristina Resende Camargos, Professora do Magistério Superior, em 23/12/2020, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0490507 e o código CRC B7CF249D.

## AGRADECIMENTOS

Todos esses anos de pesquisa foram marcados por sonhos, desafios, frustrações, surtos, construção, desapegos, conquistas, alegrias e amadurecimento. O caminho não foi fácil, ainda mais enfrentando a pandemia de COVID-19 na reta final. Mas valeu a pena! Hoje, os resultados me orgulham e estou honrada por contribuir com a pesquisa nacional, que é tão pouco valorizada. Agradeço o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo incentivo.

E se hoje eu cheguei até aqui, é porque nunca estive sozinha na caminhada. Sou extremamente agradecida a todos que contribuíram para meu crescimento ao longo do desenvolvimento desta pesquisa, em especial:

À minha família, pelo suporte necessário e indispensável. Tudo isso só faz sentido porque é feito com vocês e para vocês. A vitória é nossa! À Frida, obrigada pelo amor incondicional e companhia em todas as horas.

À professora Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, pela confiança quando nem eu mesma acreditava que seria possível. Serei eternamente grata pelas orientações preciosas, carinho, e, até mesmo, pelos “puxões de orelha”.

À minha querida amiga e parceira Suelen, pela paciência e cumplicidade em todos os momentos. Sem você nada disso seria possível!

À professora Livia de Castro Magalhães, pela generosidade, ensinamentos e carinho. Foi uma bênção nossos caminhos terem se encontrado.

À professora Débora Marques de Miranda, pela disponibilidade, carinho e contribuição no decorrer deste trabalho.

Aos profissionais do ACRIAR, em especial Dra. Márcia Penido, pelo apoio à realização deste trabalho.

Em especial, meu respeitoso agradecimento aos participantes desta pesquisa e seus cuidadores pela confiança.

## RESUMO

Embora haja evidência de diferenças no processamento sensorial precoce entre lactentes nascidos pré-termo e a termo, com alta frequência de problemas em lactentes nascidos pré-termo, pesquisa prospectiva sobre prematuridade e comportamento sensorial adaptativo durante o primeiro ano de idade é escassa e a atividade neural subjacente ao comportamento sensorial adaptativo permanece desconhecida. Este estudo observacional, prospectivo, de coorte, quantitativo e analítico-descritivo teve como objetivo investigar a atividade cortical em resposta à estimulação sensorial e o comportamento sensorial adaptativo nas idades de seis e 12 meses em lactentes nascidos pré-termo e a termo. Os participantes foram 43 lactentes nascidos pré-termo (PT) e 36 lactentes nascidos a termo (T). Aos seis e 12 meses (idade corrigida para PT), nós medimos a atividade cortical em resposta à estimulação tátil, com espectroscopia de infravermelho próximo funcional (fNIRS), e o comportamento sensorial adaptativo, com *Test of Sensory Functions in Infants (TSFI)*. Nossa coorte foi composta por 26 PT (idade gestacional=31,0±2,0 semanas; peso ao nascer=1.523,8±499,2 gramas) e 22 T (idade gestacional=38,7±1,1 semanas; peso ao nascer=3.181,8±314,4 gramas). Em ambas as idades, observamos escore total do TSFI menor em PT do que em T ( $p < 0,001$ ) e, aos 12 meses, observamos os escores em reatividade tátil ( $p=0,03$ ) e vestibular ( $p=0,04$ ) também menores em PT. Para a amostra total, enquanto a mudança observada no escore total do TSFI de seis para 12 meses foi positiva ( $p < 0,001$ ), na reatividade tátil a mudança foi negativa ( $p=0,02$ ). Em comparação aos seis meses, demonstramos que sexo masculino em PT pode ter relação com resultados mais baixos na reatividade tátil aos 12 meses, mas novos estudos são necessários para confirmar essa hipótese. Para a amostra total aos seis meses, observamos resposta contralateral à estimulação tátil no córtex sensório-motor primário, que foi mais frequente em T do que em PT ( $p < 0,01$ ). Para a amostra total aos 12 meses, a resposta contralateral à estimulação tátil foi observada no córtex sensório-motor primário e área pré-motora, mas enquanto a resposta no córtex sensório-motor primário foi semelhante entre T e PT, a resposta na área pré-motora foi mais frequente em T ( $p < 0,01$ ). Ainda aos 12 meses para a amostra total, observamos resposta ipsilateral à estimulação tátil na área de associação somatossensorial, que foi mais frequente em PT do que em T ( $p=0,02$ ). Nossos principais resultados indicam impacto negativo da prematuridade no processamento sensorial precoce. Em lactentes nascidos pré-termo, resultados mais baixos e variáveis em reatividade tátil podem

ser explicados por resposta cortical contralateral à estimulação tátil mais imatura e menos homogênea durante o primeiro ano de vida.

**Palavras-chave:** Processamento sensorial. Reatividade tátil. Espectroscopia no infravermelho próximo. Ativação funcional. Prematuro. Nascimento pré-termo.

## ABSTRACT

Although there is evidence of differences between preterm and full-term born infants in early sensory processing, with a high frequency of problems in preterm born infants, prospective research on preterm birth and adaptive sensory behavior during the first year of age is scarce and activity neural network underlying adaptive sensory behavior remains unknown. This observational, prospective, cohort, quantitative and analytical-descriptive study aimed to investigate cortical activity in response to sensory stimulation and adaptive sensory behavior at the ages of six and 12 months in preterm and full-term born infants. Participants were 43 preterm born infants (PT) and 36 at term born infants (T). At six and 12 months (corrected age for PT), we measured cortical activity in response to tactile stimulation with functional near infrared spectroscopy (fNIRS) and adaptive sensory behavior with Test of Sensory Functions in Infants (TSFI). Our cohort included 26 PT (gestational age =  $31.0 \pm 2.0$  weeks; birth weight =  $1,523.8 \pm 499.2$  grams) and 22 T (gestational age =  $38.7 \pm 1.1$  weeks; weight at birth =  $3,181.8 \pm 314.4$  grams). At both ages, we observed a total TSFI score lower in PT than in T ( $p < 0.001$ ) and, at 12 months, we observed scores in tactile ( $p = 0.03$ ) and vestibular reactivity ( $p = 0.04$ ) also smaller in PT. For the total sample, while the change observed in the total TSFI score from six to 12 months was positive ( $p < 0.001$ ), in tactile reactivity the change was negative ( $p = 0.02$ ). Compared to six months, we demonstrated that male sex in PT may be related to lower results in tactile reactivity at 12 months, but further studies are needed to confirm this hypothesis. For the total sample at six months, we observed a cortical response contralateral to tactile stimulation in the primary sensorimotor cortex, and it was more frequent in T than in PT ( $p < 0.01$ ). For the total sample at 12 months, the cortical response contralateral to the tactile stimulation was observed in the primary sensorimotor cortex and premotor area, but while the response in the primary sensorimotor cortex was similar between T and PT, the response in the area pre-motor was more frequent in T ( $p < 0.01$ ). Still at 12 months for the total sample, we observed an ipsilateral response to tactile stimulation in the somatosensory association area, and it was more frequent in PT than in T ( $p = 0.02$ ). Our main results indicate a negative impact of the preterm birth on early sensory processing. In infants born preterm, lower and variable results in tactile reactivity can be explained by a cortical response contralateral to tactile stimulation more immature and less homogeneous during the first year of life.



**Key-words:** Sensory processing. Tactile reactivity. Near-infrared spectroscopy. Functional activation. Preterm infant. Preterm birth.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1: Desenvolvimento funcional do cérebro humano.....	21
Figura 2: Áreas do córtex cerebral.....	22

### MÉTODO

Figura 1: Disposição de fontes e detectores de acordo com as coordenadas do sistema internacional 10-20 formando 84 canais sobre o couro cabeludo.....	38
Figura 2: Exame de espectroscopia de luz próxima ao infravermelho (fNIRS).....	39

### RESULTADOS

Figura 1: Fluxo dos lactentes recrutados, nascidos entre janeiro de 2013 e julho de 2014, e número de lactentes com dados válidos para resposta cerebral e comportamento adaptativo à estimulação sensorial nas idades de seis e 12 meses.....	46
--	----

### ARTIGO ORIGINAL (1)

Figure 1: Flowchart, at ages of six and 12 months, of preterm (PT) and full-term (FT) born infants with proper measurements of cortical response and adaptive behavior to tactile stimulus as registered, respectively, by functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) and the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI).....	61
Figure 2: Adaptive behavior (reactivity) to tactile comparing preterm/full-term infants at ages of six and 12 months (Mann-Whitney test).....	62
Figure 3: Frequency of cortical activation in response to tactile stimulus of all the 84 channels during fNIRS test for preterm and full-term infants at six and 12 months ages. The color bar indicates the frequency that each brain region was activated across the population.....	63
Figure 4: Cortical response to tactile stimulus (recorded in at least 50% of all infants) comparing preterm/full-term infants ages of six and 12 months (Chi-square test). Each sphere is a channel. Yellow highlights channels with frequency of activation higher than 50% of all infants within each group. Blue highlights channel with significant difference ( $\chi^2=8.56$ ; $p<0.01$ ) between preterm and full-term infants (with lower frequency of activation for preterm infants). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).....	64

### ARTIGO ORIGINAL (2)

Figure 1: Flow diagram of the recruited infants born at the same public maternity in 2013–2014.....	86
Figure 2: The effect of preterm birth, controlled for male/female sex, on the changes of sensory adaptive behaviors measured with the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI) for preterm and full-term infants (ANOVA for repeated measures).....	88
Figure 3: Frequency of cortical activation in response to tactile stimulus measured by functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) at ages of six and 12 months in preterm/full-term infants. The frequency that each cortical region was activated across the population is indicate by the color bar.....	89
Figure 4: Cortical response to tactile stimulus comparing preterm and full-term infants at ages of six and 12 months (Chi-square test). Each sphere is a channel. Yellow highlights channels with frequency of activation $\geq$ 50% of all infants. Blue highlights channels with lower frequency of activation for preterm infants than full-term infants ( $p<0.01$ ). Red highlights channels with higher frequency of activation for preterm infants ( $p=0.02$ ) (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).....	90

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1: Descrição das sensações experimentadas pelo feto no útero e pelo neonato nascido pré-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)..... 25

Quadro 2: Vantagens e limitações das técnicas de neuroimagem utilizadas para avaliar atividade cortical funcional precoce..... 27

### ARTIGO ORIGINAL (2)

Table 1 Sensory adaptive behaviors prospectively measured at ages of six and 12 months with the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI) comparing preterm and full-term infants (Mann-Whitney test)..... 87

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRIAR – Ambulatório da Criança de Risco

CCEB – Critério de Classificação Econômica Brasil

CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

*DeoxyHb* – Deoxyemoglobina

DSM-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EEG – Eletroencefalograma

*fMRI* – Ressonância Magnética funcional

*fNIRS* – Espectroscopia de luz próximo ao infravermelho funcional

PT – Grupo pré-termo

T – Grupo controle a termo

HC – Hospital das Clínicas

INCT-MM – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular

*ITSP – The Infant/Toddler Sensory Profile*

MEG – Magnetoencefalografia

*OxyHb* – Oxiemoglobina

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

*SRS – Sensory Rating Scale*

*TotHb* – Hemoglobina total

*TSFI – Test of Sensory Function in Infants*

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

USTF – Ultrassonografia Transfontanelar

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

*NIUC – Neonatal Intensive Care Unit*

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
REFERÊNCIAS .....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	18
2.1 Processamento sensorial .....	18
2.2 Processamento sensorial e funcionamento do cérebro .....	19
2.3 Problemas de processamento sensorial .....	22
2.5 Problemas de processamento sensorial e prematuridade.....	24
2.4 Processamento sensorial e espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional ....	26
REFERÊNCIAS .....	29
3 OBJETIVOS .....	34
3.1 Objetivo geral .....	34
3.2 Objetivos específicos .....	34
4 MÉTODO .....	35
4.1 Desenho e local do estudo .....	35
4.2 Aspectos éticos .....	35
4.3 Participantes .....	36
4.4 Medidas e instrumentos .....	36
4.4.1 Resposta cortical à estimulação sensorial.....	36
4.4.2 Comportamento adaptativo à estimulação sensorial .....	39
4.5 Procedimentos .....	41
4.6 Tamanho amostral .....	41
REFERÊNCIAS .....	43
5 RESULTADOS .....	46
5.1 Artigo original (1)* .....	47
5.2 Artigo original (2)* .....	65
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	91
APÊNDICE .....	92
ANEXO .....	95

## 1 INTRODUÇÃO

A percepção e compreensão do mundo físico e afetivo são adquiridas por meio de sensações, portanto, processamento sensorial é o alicerce para todas as nossas ações, não só em termos de movimentos corporais, mas também de emoções, percepções e pensamentos (Ayres & Robbins, 2005). Processamento sensorial é conhecido como o processo pelo qual o cérebro recebe, organiza e associa as informações recebidas pelos sistemas sensoriais para produzir respostas adaptativas apropriadas a cada situação (Mitchell et al., 2015).

As diversas experiências vivenciadas pelo feto, no útero, e pela criança, nas suas atividades cotidianas desde o nascimento, são precursoras naturais do desenvolvimento do processamento sensorial (Machado et al., 2018). Falhas em aspectos biológicos e redução da qualidade sensorial do meio ambiente podem prejudicar o desenvolvimento adequado dos sistemas sensoriais, resultando em problemas de processamento sensorial (Parham & Mailloux, 2005). Nesse contexto, prematuridade (nascimento antes da 37<sup>a</sup> semana de gestação) é fator de risco para problemas de processamento sensorial (Machado et al., 2017; Mitchell et al., 2015; Niutanen et al., 2020). Neonatos nascidos prematuramente, além de serem vulneráveis para lesões cerebrais, são privados precocemente das sensações naturais do ambiente intrauterino e, frequentemente, necessitam de períodos prolongados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) para sobreviver. A experiência vivenciada na UTIN está em conflito com as necessidades sensoriais do cérebro imaturo, envolvendo exposição a luzes brilhantes, níveis sonoros elevados, frequentes intervenções dolorosas e contato reduzido com os pais, e por isso pode interferir no desenvolvimento e funcionamento dos sistemas sensoriais, afetando, ao longo da vida, as habilidades de processamento sensorial (Crozier et al., 2016; Mitchell et al., 2015).

Problemas de processamento sensorial se manifestam por respostas comportamentais atípicas aos estímulos sensoriais como, por exemplo, hiperreatividade a ruídos altos, pouca resposta ao toque ou a objetos visuais relevantes e medo excessivo de cair (Bröring et al., 2017). Tais manifestações podem ser tão extremas a ponto de interferir na realização das funções e rotinas do dia a dia, como manter o equilíbrio quando sentado numa cadeira, vestir-se e até mesmo comer e dormir (Walbam, 2014). Problemas de processamento sensorial na infância estão associados à redução da participação da criança em brincadeiras e no autocuidado, autoconfiança e/ou autoestima prejudicadas, habilidades motoras deficientes e atraso na aquisição da linguagem (Ahn et al., 2004; Armstrong et al., 2013).

Como resultado da mielinização da substância branca e conectividade neural, o primeiro ano de vida destaca-se como muito importante para o desenvolvimento sensório-motor (Gilmore et al., 2018), mas poucos estudos investigaram processamento sensorial em lactentes nascidos pré-termo nesse período. Evidências atuais indicam diferenças entre lactentes nascidos pré-termo e a termo (Bart et al., 2011; Çelik et al., 2018; Gabis et al., 2015; Machado et al., 2019) e alta frequência de problemas de processamento sensorial em lactentes nascidos pré-termo (Cabral et al., 2016; Chorna et al., 2014), mas até o momento, os estudos existentes baseiam-se apenas em comportamentos sensoriais adaptativos, observados em idade única ou faixa de idade. Além da atividade neural subjacente ao comportamento sensorial adaptativo precoce, também permanece desconhecido o efeito da prematuridade na mudança do comportamento sensorial adaptativo observada de seis para 12 meses de idade.

Este estudo teve como objetivo investigar, prospectivamente, a atividade cortical em resposta à estimulação sensorial e o comportamento sensorial adaptativo, nas idades de seis e 12 meses, em lactentes nascidos pré-termo e a termo. As perguntas que guiaram a investigação foram: Prematuridade interfere na mudança do comportamento sensorial adaptativo observada de seis para 12 meses? Resposta cortical à estimulação sensorial pode explicar comportamento sensorial adaptativo em lactentes nascidos pré-termo e a termo nas idades de seis e 12 meses?



## REFERÊNCIAS

- Ahn, R. R., Miller, L. J., Milberger, S., & McIntosh, D. N. (2004). *Prevalence of Parents' Perceptions of Sensory Processing Disorders Among Kindergarten Children*. 287–293.
- Armstrong, D. C., Redman-Bentley, D., & Wardell, M. (2013). Differences in function among children with sensory processing disorders, physical disabilities, and typical development. *Pediatric Physical Therapy*, 25(3), 315–321. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182980cd4>
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges*. Western Psychological Services.
- Bart, O., Shayevits, S., Gabis, L. V., & Morag, I. (2011). Prediction of participation and sensory modulation of late preterm infants at 12 months: A prospective study. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2732–2738. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.037>
- Bröring, T., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Jansma, E. P., & Oosterlaan, J. (2017). Sensory modulation in preterm children: Theoretical perspective and systematic review. *PLoS ONE*, 12(2), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170828>
- Cabral, T. I., da Silva, L. G. P., Martinez, C. M. S., & Tudella, E. (2016). Analysis of sensory processing in preterm infants. *Early Human Development*, 103, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.06.010>
- Çelik, H. İ., Elbasan, B., Gucuyener, K., Kayihan, H., & Huri, M. (2018). An investigation of sensory processing skill in preterm and term infants. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 29(2), 31–36. <https://doi.org/10.21653/tjpr.343255>
- Chorna, O., Solomon, J. E., Slaughter, J. C., Stark, A. R., & Maitre, N. L. (2014). Abnormal sensory reactivity in preterm infants during the first year correlates with adverse neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 99(6), F475–F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306486>
- Crozier, S. C., Goodson, J. Z., Mackay, M. L., Synnes, A. R., Grunau, R. E., Miller, S. P., & Zwicker, J. G. (2016). Sensory processing patterns in children born very preterm. *American Journal of Occupational Therapy*, 70(1). <https://doi.org/10.5014/ajot.2016.018747>
- Gabis, L. V., Hacham-Pilosof, K., Yosef, O. B., Rabinovitz, G., Leshem, G., Shilon-Hadass, A., Biran, Y., Reichman, B., Kuint, J., & Bart, O. (2015). The influence of a multisensory intervention for preterm infants provided by parents, on developmental abilities and on parental stress levels. *Journal of Child Neurology*, 30(7), 896–903. <https://doi.org/10.1177/0883073814549242>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>

- Machado, A. C. C. P., Oliveira, S. R., & Magalhães, L. C. (2018). Desenvolvimento da integração sensorial. In D. M. Miranda & L. F. Malloy-Diniz (Eds.), *O pré-escolar* (pp. 191–211). Hogrefe CETEPP.
- Machado, Ana C. C. P., Magalhães, L. C., Oliveira, S. R., & Bouzada, M. C. F. (2019). Is sensory processing associated with prematurity, motor and cognitive development at 12 months of age? *Early Human Development*, *139*(February), 104852. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104852>
- Machado, Ana C. C. P., Oliveira, S. R., Magalhães, L. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2017). Sensory processing during childhood in preterm infants: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, *35*(1), 92–101. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00008>
- Mitchell, A. W., Moore, E. M., Roberts, E. J., Hachtel, K. W., & Brown, M. S. (2015). Sensory Processing Disorder in children ages Birth-3 Years Born Prematurely: A Systematic Review. *American Journal of Occupational Therapy*, *69*(1), 6901220030p1-6901220030p11.
- Parham, L. D., & Mailloux, Z. (2005). Sensory Integration. In J. Case-Smith (Ed.), *Occupational Therapy for Children* (3<sup>a</sup>, pp. 356–411).
- Walbam, K. M. (2014). The Relevance of Sensory Processing Disorder to Social Work Practice: An Interdisciplinary Approach. *Child and Adolescent Social Work Journal*, *31*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1007/s10560-013-0308-2>

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Processamento sensorial

As experiências sensoriais fazem parte da vida e são cruciais para a percepção e compreensão do mundo físico e afetivo. Processamento sensorial é o termo usado para descrever a maneira como o cérebro gerencia e utiliza as informações recebidas pelos sistemas sensoriais (tátil, proprioceptivo, vestibular, gustativo, olfativo, auditivo e visual) para criar respostas adaptativas apropriadas às demandas do ambiente interno e externo do indivíduo (Ayres & Robbins, 2005; Kong & Moreno, 2018; Machado et al., 2018). Respostas adaptativas são ajustes às exigências sensoriais de determinada situação e incluem tanto respostas motoras (ações direcionadas e controle postural) como também respostas fisiológicas (regulação das frequências cardíaca e respiratória e do ciclo sono/vigília) e afetivas (regulação da estabilidade emocional em situações novas) (Spitzer & Roley, 2001). Individualmente, a resposta adaptativa a determinada sensação pode ser mais ou menos intensa e isso depende da interação entre aspectos biológicos e ambientais (Ayres & Robbins, 2005).

O processamento sensorial inclui três etapas: 1) registro sensorial (identificação, discriminação e interpretação dos estímulos sensoriais); 2) integração sensorial (integração de informações de várias modalidades sensoriais); e 3) modulação sensorial (regulação do grau, natureza e intensidade da resposta adaptativa aos estímulos sensoriais) (Bröring et al., 2018). As habilidades de processamento sensorial se desenvolvem naturalmente por meio das diversas experiências vivenciadas pelo feto, no útero, e pela criança, nas suas atividades cotidianas desde o nascimento. Dessa forma, além de promover saúde e bem-estar, o repertório das atividades diárias realizadas pela criança, como tomar banho, vestir-se, alimentar-se e brincar, é rico em sensações que também são cruciais para o desenvolvimento do processamento sensorial (Ayres & Robbins, 2005; Bundy et al., 2002). O cérebro aprende gradualmente a coordenar, integrar e utilizar as informações recebidas pelos sistemas sensoriais e, como resultado, estrutura e funcionamento do cérebro se tornam mais especializados, produzindo respostas adaptativas mais complexas, que permitem a interação cada vez mais efetiva da criança com seu meio (Maitre et al., 2017). Por exemplo, entre dois e quatro meses de idade, a crescente habilidade do cérebro para processar as informações vestibulares, proprioceptivas e visuais permite o lactente aumentar sua consciência e interesse pelo meio, estimulando-o naturalmente a levantar sua cabeça e peito do chão quando está de

barriga para baixo (Machado et al., 2018). Nos primeiros dois anos de vida, habilidades como manutenção da postura e equilíbrio do corpo, coordenação motora grossa/fina e esquema corporal, são adquiridas com base nas sensações de tato, propriocepção, movimento do corpo, audição, visão, cheiro e sabor (DeGangi et al., 2000). Em crianças entre cinco e sete anos de idade, a participação em brincadeiras mais complexas está relacionada ao processamento adequado de informações proprioceptivas, vestibulares e táteis (Roberts et al., 2018). Dessa forma, a criança com processamento sensorial adequado e que tem acesso a ambiente sensorial de qualidade pode atingir as etapas do neurodesenvolvimento com maior facilidade porque, tanto as aprendizagens motoras quanto as cognitivas estão associadas à eficiência do cérebro para receber, processar e utilizar as sensações para organizar o comportamento funcional (Roley et al., 2007).

Estudos longitudinais com testes observacionais padronizados demonstram que as habilidades de processamento sensorial em crianças aos sete/oito anos de idade são equivalentes aos adultos (Parham & Mailloux, 2005). Nessa idade, embora exista certa variabilidade quanto ao tempo e forma de aquisição das habilidades de processamento sensorial, a maioria das crianças é capaz de organizar o comportamento em resposta aos estímulos sensoriais e participar plenamente das atividades em casa, na escola e na comunidade. As funções sensório-motoras estão consolidadas e servem como base para o desenvolvimento de funções cognitivas, emocionais e sociais mais complexas (Machado et al., 2018).

## **2.2 Processamento sensorial e funcionamento do cérebro**

Os sistemas sensoriais começam a funcionar no período pré-natal na ordem tátil/proprioceptivo→vestibular→gustativo→olfativo→auditivo→visual, sendo que a construção da arquitetura neural básica de cada sistema sensorial ocorre entre 22 a 40 semanas de idade gestacional e três a cinco meses de vida pós-natal (Graven & Browne, 2008; Lickliter, 2011). Pesquisas com animais usando privação ou acréscimo sensorial indicam que tipo, tempo e quantidade de sensações experimentadas pelo feto ou neonato tem efeitos específicos na maturação e organização inicial dos sistemas sensoriais (Lickliter, 2011). Embora nem todas as experiências pré e pós-natais tenham papel relevante no estabelecimento dos padrões iniciais de conectividade, oportunidades adequadas de som, voz, toque, movimento, cheiro e visão, contribuem para o aperfeiçoamento e manutenção de conexões neurais apropriadas (Grubb & Thompson, 2004).

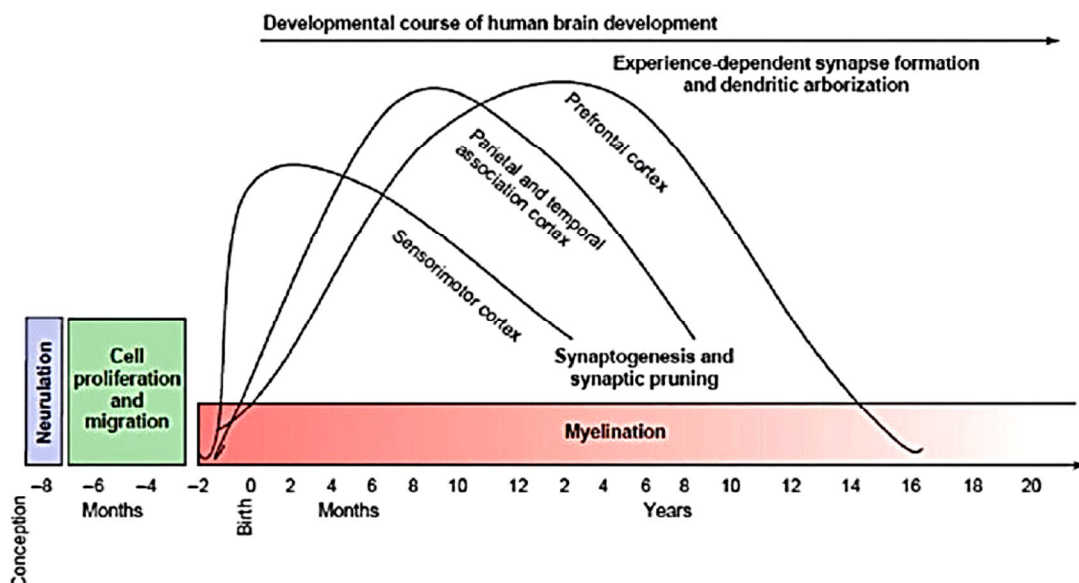
Determinada por mecanismos genéticos, moleculares e/ou celulares, a neuroplasticidade permite que o cérebro altere suas propriedades morfológicas e funcionais de acordo com experiências internas e/ou externas, culminando em ganho de função/comportamento mais especializado (Ismail et al., 2017; Kolb et al., 2017). O cérebro jovem abriga amplo repertório de respostas de neuroplasticidade que permite desenvolvimento sensorial adequado e adaptação contínua ao meio (Ismail et al., 2017). Na gestação sem intercorrências, o contexto intrauterino e as capacidades sensoriais do feto se combinam para que sistemas sensoriais com funcionamento precoce, como o tátil e vestibular (entre a 8ª e 10ª semana), em comparação com sistemas de funcionamento posterior, como o auditivo (entre a 25ª e 28ª semana), tenham estimulação de qualidade por mais tempo e se encontrem mais maduros e organizados no nascimento a termo. Os sistemas gustativo, olfativo, auditivo e visual precisam da interação com o meio extrauterino para amadurecer (Lickliter, 2011). O nascimento a termo garante condição ideal para a maturação dos sistemas sensoriais e a quantidade e/ou qualidade de estímulos no ambiente pós-natal direciona todo o processo (Grubb & Thompson, 2004).

O fluxo de informações, captadas simultaneamente pelos receptores sensoriais e conduzidas ao cérebro para gerar respostas adaptativas apropriadas, é sem fim e esse processo contínuo parece envolver o funcionamento do cérebro como um todo (Ayres & Robbins, 2005; Bundy et al., 2002). Mesmo durante a primeira infância, várias estruturas cerebrais são envolvidas no processamento das informações multissensoriais para que objetos e eventos sejam detectados rapidamente, identificados corretamente e respondidos de forma adequada (Lickliter, 2011). O tronco encefálico e o cerebelo regulam a excitação com objetivo de sobrevivência, o sistema límbico tem papel importante na interpretação dos estímulos sensoriais e das experiências emocionais associadas a eles e o córtex cerebral é responsável pela integração precisa dos estímulos sensoriais, comparação de novas experiências com anteriores e produção de respostas adaptativas (Walbam, 2014).

Dois eventos importantes para o desenvolvimento funcional global do cérebro são: (1) a mielinização da substância branca, que aumenta a velocidade de transmissão do estímulo nervoso, e (2) a conectividade neural, que interliga áreas cerebrais separadas anatomicamente permitindo o trabalho em sincronia (Gilmore et al., 2018) (Figura 1). No momento do nascimento, a mielinização está presente, especialmente em áreas sensoriais e motoras primárias. No período pós-natal, sua maturação segue o padrão de áreas sensoriais antes das motoras e áreas de projeção antes de áreas associativas (Gilmore et al., 2018). O

desenvolvimento da conectividade neural revela que redes sensoriais precedem redes de ordem superior (Pendl et al., 2017). Em neonatos, a conectividade neural em áreas visuais e sensório-motoras é topologicamente completa, mas durante os primeiros dois anos de vida sofre diminuições em resposta aos padrões de estimulação sensorial, que representam especialização funcional e padrões de interação mais eficientes. Em áreas de ordem superior, a conectividade neural é topologicamente incompleta em neonatos, mas demonstra aumento consistente nos dois primeiros anos de vida, interligando mais regiões entre cinco e 18 anos de idade (Gao et al., 2015; Gilmore et al., 2012).

Figura 1: Desenvolvimento funcional do cérebro humano



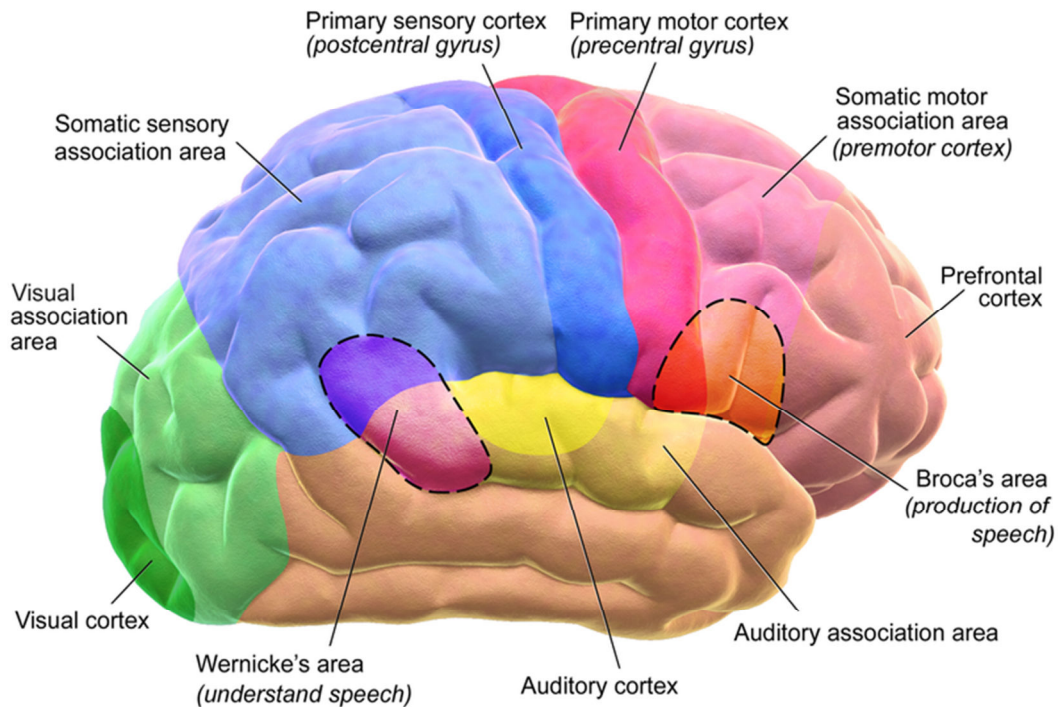
Fonte: Thompson, R. A. & Nelson, C. A. (2001). Developmental science and the media: Early brain development. *American Psychologist*, 56(1), 5–15. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.56.1.5>

Como citado anteriormente, a integração precisa dos estímulos sensoriais, a comparação de novas experiências com anteriores e a produção de respostas adaptativas são funções específicas do córtex cerebral (Walbam, 2014) (Figura 2). Áreas sensoriais primárias, localizadas nas regiões occipital (visão), pós-central (tato, dor, temperatura e propriocepção) e temporal (audição), recebem e processam os estímulos sensoriais. As informações processadas são enviadas para áreas de associação nas regiões parietal, frontal e temporal superior, onde são integradas, interpretadas e utilizadas para produzir respostas corporais, afetivas e/ou mentais de acordo com cada situação (Macaluso, 2006).

O primeiro ano de vida destaca-se como muito importante para o desenvolvimento sensorial do córtex cerebral (Figura 1). Estudo clássico com tomografia por emissão de pósitrons sobre utilização de glicose e maturação neurofisiológica demonstra: atividade funcional mais elevada no córtex sensório-motor em relação às demais regiões corticais em

neonatos; aumento da atividade funcional nas regiões parietal, temporal e no córtex visual primário no segundo e terceiro meses de vida; avanço da atividade funcional para a região frontal a partir dos seis meses de vida, alcançando o córtex frontal-lateral entre seis e oito meses de vida, e o córtex frontal-medial aos 12 meses de vida (Chugani & Phelps, 1986).

Figura 2: Áreas do córtex cerebral



Fonte: <https://pediia.com/difference-between-cerebrum-and-cerebral-cortex/>

### 2.3 Problemas de processamento sensorial

Falha em aspectos biológicos e/ou diminuição na quantidade/qualidade de experiências sensoriais pode interferir negativamente no desenvolvimento do processamento sensorial (Parham & Mailloux, 2005). Nesses casos, o cérebro não é capaz de interpretar satisfatoriamente as informações sensoriais para organização do comportamento e a participação da criança nas funções do dia-a-dia fica prejudicada, condição conhecida como problemas de processamento sensorial (Lane et al., 2019).

Clinicamente, os problemas de processamento sensorial foram originalmente descritos como disfunções da integração sensorial. Atualmente, o termo transtornos de processamento sensorial tem sido amplamente utilizado, no lugar de disfunções da integração sensorial, para diferenciar integração de estímulos sensoriais a nível neural e resposta adaptativa observada (Machado et al., 2018). No entanto, evidências empíricas que deem suporte ao reconhecimento dos problemas de processamento sensorial como “transtornos” ainda não são

suficientes. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) não reconhecem os problemas de processamento sensorial como categoria diagnóstica e ainda não existe consenso em como defini-los (Machado et al., 2017).

Problemas de processamento sensorial podem ser reconhecidos clinicamente de acordo com as três etapas do processamento da informação sensorial (Bröring et al., 2017): (1) Problemas de registro sensorial referem-se às dificuldades em discriminar ou interpretar as qualidades de estímulos sensoriais em uma ou mais modalidades sensoriais; (2) Problemas de integração sensorial são identificados por alterações posturais e/ou dispraxia caracterizados por integração inadequada, principalmente, das informações táteis, proprioceptivas e vestibulares; e (3) Problemas de modulação sensorial referem-se às dificuldades para regular a intensidade das respostas aos estímulos sensoriais, resultando em hiporresponsividade e/ou hiperresponsividade aos estímulos sensoriais. Crianças sem qualquer condição clínica aparente podem apresentar problemas de processamento sensorial, mas geralmente eles ocorrem associados a outros diagnósticos, como transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, transtorno do desenvolvimento da coordenação e síndrome do X frágil (Machado et al., 2018). A prevalência é estimada em 5% a 16% na população com desenvolvimento aparentemente típico, e em 30% a 80% na população com diagnósticos específicos (Machado et al., 2017).

Para a criança com problemas de processamento sensorial, tarefas corriqueiras, como vestir-se, comer, tomar banho e brincar, tornam-se desafiantes e assustadoras, interferindo com as rotinas diárias (Walbam, 2014). Problemas de processamento sensorial têm impacto significativo na qualidade de vida das crianças e de suas famílias por estarem associados à redução da participação da criança em brincadeiras e no autocuidado; autoconfiança e/ou autoestima prejudicadas; habilidades motoras deficientes; e atraso na aquisição da linguagem (Ahn et al., 2004; Armstrong et al., 2013; Jaegermann & Klein, 2010). A identificação precoce dos problemas de processamento sensorial possibilita encaminhamento para intervenção clínica oportuna, que tem se mostrado promissora para melhorar as habilidades sensoriais da criança e reduzir o impacto negativo dos problemas de processamento sensorial no desenvolvimento (Blanche et al., 2016; May-Benson & Koomar, 2010; Zimmer & Desch, 2012).

De acordo com revisão sistemática, três instrumentos são usados internacionalmente, com excelente validade e confiabilidade, para avaliar o processamento sensorial nos primeiros



dois anos de vida: *The Test of Sensory Function in Infants (TSFI)*; *The Sensory Rating Scale (SRS)*; e *The Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP)* (Eeles et al., 2013). *SRS* e *ITSP* são instrumentos em formato de questionário para pais enquanto *TSFI* é um instrumento baseado na observação do desempenho da criança. Questionários para pais podem ser considerados mais eficientes por fornecerem informações da criança em contextos variados, no entanto, seus resultados são mais subjetivos. Por outro lado, instrumentos observacionais fornecem informações objetivas, mas apenas dentro da sala de avaliação (Eeles et al., 2013).

Limitação adicional de questionários e testes observacionais para avaliar o processamento sensorial precoce é medir apenas o comportamento adaptativo em resposta a estímulos sensoriais específicos. No entanto, potencial relacionado a eventos auditivos durante eletroencefalograma indica que crianças com problemas de processamento sensorial, em comparação com crianças com desenvolvimento típico, apresentam resposta cortical menos eficiente para atenuar estímulos sensoriais na idade escolar (Davies et al., 2009) e, entre oito e 12 anos de idade, estudos com ressonância magnética por tensores de difusão mostram associação entre redução da substância branca e problemas de processamento sensorial (Chang et al., 2016; Owen et al., 2013). Embora novos estudos estejam gradualmente sendo publicados, a literatura sobre a atividade neural subjacente aos problemas de processamento sensorial ainda é limitada, especialmente no primeiro ano de vida.

## **2.5 Problemas de processamento sensorial e prematuridade**

Baseando-se em evidências de qualidade sobre processamento sensorial no período da infância em crianças com história de prematuridade (idade gestacional ao nascimento menor que 37 semanas), revisões sistemáticas sugerem que crianças nascidas pré-termo e a termo são diferentes, com alta frequência de problemas de processamento sensorial nas nascidas pré-termo (Machado et al., 2017; Niutanen et al., 2020). Do nascimento aos três anos de idade, as evidências sobre alterações no processamento sensorial em crianças nascidas pré-termo se restringem, principalmente, a problemas de modulação sensorial (hiporresponsividade e/ou hiperresponsividade aos estímulos sensoriais), especialmente nas modalidades tátil, vestibular e auditiva (Mitchell et al., 2015).

Os problemas de processamento sensorial na prematuridade são relacionados a dois fatores que parecem interagir: interrupção do desenvolvimento neurobiológico intrauterino e experiências sensoriais vivenciadas pelo neonato pré-termo na Unidade de Terapia Intensiva

Neonatal (UTIN) (Machado et al., 2017). Por causa da imaturidade anatômica e fisiológica, o cérebro nascido pré-termo é vulnerável a lesões da substância branca, como leucomalácia periventricular, hemorragia periventricular e/ou doença neural e axonal generalizada, que frequentemente são associadas com problemas de processamento sensorial em crianças nascidas pré-termo (Niutanen et al., 2020; Novak et al., 2018; Volpe, 2009). Além do mais, embora a permanência dos neonatos nascidos pré-termo na UTIN seja necessária para sobrevivência, ela ocorre quando a arquitetura neural básica dos sistemas sensoriais ainda está imatura (Lickliter, 2011). As sensações experimentadas na UTIN são radicalmente diferentes das sensações naturais do ambiente intrauterino e podem prejudicar a maturação dos sistemas sensoriais e afetar as habilidades de processamento sensorial ao longo da vida (Eeles, Anderson, et al., 2013; Rahkonen et al., 2015) (Quadro 1).

Quadro 1: Descrição das sensações experimentadas pelo feto no útero e pelo neonato nascido pré-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)

<b>SISTEMAS SENSORIAIS</b>	<b>EXPERIÊNCIA NO ÚTERO</b>	<b>EXPERIÊNCIA NA UTIN</b>
Tátil/Proprioceptivo	Contato com líquido termoneutro; auto-estimulação pelo movimento espontâneo e pela flexão fisiológica em contenção.	Contato com colchão firme; temperatura fria; dor; manuseio frequente; toque afetivo reduzido.
Vestibular	Oscilações pelas atividades normais da mãe e mudanças de posição do feto; movimento espontâneo restrito.	Mudança de posição pelos profissionais da UTIN; colo reduzido; movimento espontâneo difuso e não organizado.
Auditivo	Sons emanados da mãe (respiratórios, cardíacos e fala); sons externos atenuados.	Ruídos intensos (incubadores, respiradores, alarmes, vozes e/ou telefones); sons afetivos reduzidos.
Gustativo	Sabor do líquido amniótico.	Medicamentos orais; suplementos eletrolíticos; fórmula e/ou leite materno.
Olfativo	Cheiro do líquido amniótico.	Cheiro afetivo reduzido.

Fonte: Glass, P. O recém-nascido vulnerável e o ambiente na unidade de tratamento intensivo neonatal. In: Avery G. B., Flechtcher M. A., MacDonald, M. G. Neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido. 4a ed. Rio de Janeiro: Medsi;1999. p.79-96.

Experiências estressantes vivenciadas por neonatos nascidos pré-termo na UTIN podem alterar negativamente a microestrutura cerebral e a conectividade funcional em áreas sensoriais (regiões parietais e temporais) (Smith et al., 2011). Em contrapartida, estratégias para diminuir a discrepância entre as necessidades sensoriais do neonato nascido pré-termo e as sensações reais na UTIN, como modificações no espaço físico e intervenções oportunas, podem alterar positivamente a estrutura e funcionamento do cérebro (Als et al., 2004).

Intervenções que envolvem os pais no cuidado de seus filhos nascidos pré-termo durante a permanência na UTIN podem melhorar os comportamentos adaptativos à estimulação sensorial no primeiro ano de vida e, na idade de dois-três anos, melhorar as habilidades motoras e de linguagem (Gabis et al., 2015).

Idade gestacional mais baixa, sexo masculino e maior período de internação na UTIN aumentam o risco para problemas de processamento sensorial em crianças nascidas pré-termo (Machado et al., 2017). Até o momento, não existe consenso na literatura sobre a real parcela de contribuição dos problemas de processamento sensorial para os desfechos de desenvolvimento em crianças nascidas pré-termo nos primeiros anos de vida, mas estudo prévio com lactentes nascidos pré-termo e a termo na idade de 12 meses mostra que melhor processamento sensorial é associado à melhor resultado motor (Machado et al., 2019). Utilizando os mesmos instrumentos para medir processamento sensorial e desfechos de desenvolvimento, Chorna et al. (2014) demonstram que, em crianças nascidas pré-termo, os problemas de processamento sensorial aos 12 meses de idade estão correlacionados com atraso de desenvolvimento aos 24 meses.

O primeiro ano pós-natal é marcado por intenso desenvolvimento sensório-motor (Bart et al., 2011) mas, até o momento, poucos estudos investigaram processamento sensorial em lactentes nascidos pré-termo durante esse período (Bart et al., 2011; Cabral et al., 2016; Çelik et al., 2018; Chorna et al., 2014; Gabis et al., 2015; Machado et al., 2019; Pekçetin et al., 2016). Além do mais, a atividade neural subjacente aos problemas de processamento sensorial na prematuridade permanece desconhecida porque os estudos sobre o tema, dos quais se tem conhecimento até o momento, são baseados apenas em medidas de comportamento sensorial adaptativo observado.

#### **2.4 Processamento sensorial e espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional**

Estudos sobre funcionamento cortical e processamento sensorial na primeira infância são escassos, muitas vezes, por dificuldades na aquisição de imagens adequadas. O nível de tolerância da criança pequena é limitado para técnicas de neuroimagem que exigem movimento mínimo e, frequentemente, o funcionamento cortical é registrado durante sono natural, que é difícil de iniciar e manter em ambiente de scanner ruidoso (Gilmore et al., 2018). As vantagens e limitações das principais técnicas de neuroimagem, usadas para avaliar atividade funcional do córtex cerebral nos primeiros anos de vida estão apresentadas no Quadro 2.

Nos últimos 25 anos, a espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional (*fNIRS*) cresceu rapidamente como técnica experimental para registrar atividade cortical em diferentes situações e populações e a pesquisa sobre neurodesenvolvimento destaca-se como área de investigação na qual a *fNIRS* tem alcançado muito sucesso (Pinti et al., 2018; Vanderwert & Nelson, 2014). Revisão sistemática, incluindo 19 estudos publicados entre 2003-2013, demonstra o potencial da *fNIRS* para medir atividade cortical relacionada com habilidades cognitivas, aquisição da linguagem, percepção visual, e outros aspectos do desenvolvimento durante a infância (Oliveira et al., 2015).

Quadro 2: Vantagens e limitações das técnicas de neuroimagem utilizadas para avaliar atividade cortical funcional precoce

<b>TÉCNICA</b>	<b>VANTAGES</b>	<b>LIMITAÇÕES</b>
Eletoencefalograma (EEG)	Medida direta da atividade funcional; alta resolução temporal (milissegundos); baixo custo; portabilidade; grande tolerância para movimentos da cabeça.	Baixa resolução espacial (centímetros); tempo de preparação relativamente longo.
Magnetoencefalografia (MEG)	Medida direta da atividade funcional; alta resolução temporal (milissegundos); resolução espacial relativamente maior em comparação com EEG.	Baixa resolução espacial fraca (centímetros); alto custo e não portabilidade.
Ressonância magnética funcional (fMRI)	Alta resolução espacial (milímetros); baixa resolução temporal (segundos).	Medida indireta da atividade funcional; alto custo e não portabilidade.
Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional ( <i>fNIRS</i> )	Alta resolução temporal (10s de milissegundos); baixo custo; portabilidade; grande tolerância para movimentos da cabeça.	Medida indireta da atividade funcional; baixa resolução espacial (centímetros); tempo de preparação relativamente longo.

Fonte: Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>

A *fNIRS* é uma técnica óptica de neuroimagem que mede a diferença de intensidade da luz emitida por fontes e recebida por detectores vizinhos, que por sua vez é usada para calcular mudanças locais nas concentrações de indicadores hemodinâmicos de atividade neural (Oxihemoglobina – *OxyHb*; Deoxihemoglobina – *DeoxyHb*) (Lloyd-Fox et al., 2010). Ou seja, a *fNIRS* fornece medida indireta da atividade cortical por meio do monitoramento das alterações locais na concentração de *OxyHb* e *DeoxyHb* (Pinti et al., 2018). A resposta hemodinâmica característica de atividade neural funcional é determinada por aumento na concentração de *OxyHb* e diminuição na *DeoxyHb* (Gervain et al., 2011) (Figura 3).

Na *fNIRS*, a luz emitida pela fonte tem que transpassar diferentes camadas teciduais com propriedades ópticas próprias, como couro cabeludo, crânio e líquido cefalorraquidiano, até ser recebida por detectores vizinhos (Pinti et al., 2018). Na população infantil, crânio fino, sulcos cerebrais rasos e cabelo fino são características vantajosas para a penetração e reflexão da luz e, conseqüentemente, para utilização da *fNIRS* para medir atividade cortical precoce. Além disso, a *fNIRS* é uma técnica segura (não necessita de marcadores na corrente sanguínea e não implica irradiação) e, por ser menos sensível a artefatos de movimento, permite que a medida da atividade cortical seja realizada enquanto crianças pequenas e acordadas são expostas à estimulação sensorial ou tarefas (Vanderwert & Nelson, 2014).

Um dos maiores avanços nas pesquisas com *fNIRS* na população infantil é o aumento progressivo no número de combinações entre fontes e detectores (canais), que contribui para melhor resolução espacial e comparação de respostas de ativação, dentro e entre diversas regiões corticais (Oliveira et al., 2015). Os primeiros estudos com *fNIRS* em crianças, publicados entre 1998 e 2001, usaram entre um e três canais. A utilização de 20 canais em 2003 abriu perspectiva para o aumento cada vez maior no número de canais e, em 2008, foi publicado o primeiro estudo com 84 canais em crianças com três meses de idade (Lloyd-Fox et al., 2010). Estudos prévios, com lactentes nascidos pré-termo e a termo nas idades de seis e 12 meses, demonstram que a combinação entre fontes e detectores formando 84 canais pode ser utilizada para medir a atividade do córtex sensório-motor em resposta à estimulação vibrotátil, indicando resposta mais difusa em lactentes nascidos pré-termo e tendência de maturação da resposta de seis a 12 meses de idade (Oliveira et al., 2018, 2019). Dessa forma, a utilização da *fNIRS* em estudos sobre processamento sensorial o primeiro ano de vida pode contribuir para o melhor entendimento da atividade neural envolvida no processamento precoce das informações sensoriais no contexto da prematuridade.

## REFERÊNCIAS

- Ahn, R. R., Miller, L. J., Milberger, S., & McIntosh, D. N. (2004). *Prevalence of Parents' Perceptions of Sensory Processing Disorders Among Kindergarten Children*. 287–293.
- Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Rivkin, M. J., Vajapeyam, S., Mulkern, R. V., Warfield, S. K., Huppi, P. S., Butler, S. C., Conneman, N., Fischer, C., & Eichenwald, E. C. (2004). Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics*, *113*(4 I), 846–857. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.846>
- Armstrong, D. C., Redman-Bentley, D., & Wardell, M. (2013). Differences in function among children with sensory processing disorders, physical disabilities, and typical development. *Pediatric Physical Therapy*, *25*(3), 315–321. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182980cd4>
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges*. Western Psychological Services.
- Bart, O., Shayevits, S., Gabis, L. V., & Morag, I. (2011). Prediction of participation and sensory modulation of late preterm infants at 12 months: A prospective study. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(6), 2732–2738. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.037>
- Blanche, E. I., Chang, M. C., Gutiérrez, J., & Gunter, J. S. (2016). Effectiveness of a Sensory-Enriched Early Intervention Group Program for Children With Developmental Disabilities. *American Journal of Occupational Therapy*, *70*(5), 7005220010p1-8.
- Bröring, T., Königs, M., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Brugman, A., & Oosterlaan, J. (2018). Sensory processing difficulties in school-age children born very preterm: An exploratory study. *Early Human Development*, *117*(December 2017), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.12.003>
- Bröring, T., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Jansma, E. P., & Oosterlaan, J. (2017). Sensory modulation in preterm children: Theoretical perspective and systematic review. *PLoS ONE*, *12*(2), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170828>
- Bundy, A. C., Lane, S. J., & Murray, E. A. (Eds.). (2002). *Sensory Integration: theory and practice* (2<sup>a</sup>). Davis Company.
- Çelik, H. İ., Elbasan, B., Gucuyener, K., Kayihan, H., & Huri, M. (2018). An investigation of sensory processing skill in preterm and term infants. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, *29*(2), 31–36. <https://doi.org/10.21653/tjpr.343255>
- Chang, Y. S., Gratiot, M., Owen, J. P., Brandes-Aitken, A., Desai, S. S., Hill, S. S., Arnett, A. B., Harris, J., Marco, E. J., & Mukherjee, P. (2016). White matter microstructure is associated with auditory and tactile processing in children with and without sensory processing disorder. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*(JAN2016), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00169>
- Chorna, O., Solomon, J. E., Slaughter, J. C., Stark, A. R., & Maitre, N. L. (2014). Abnormal sensory reactivity in preterm infants during the first year correlates with adverse

- neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 99(6), F475–F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306486>
- Chugani, H. T., & Phelps, M. E. (1986). Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science*, 231(4740), 840–843. <https://doi.org/10.1126/science.3945811>
- Davies, P. L., Chang, W. P., & Gavin, W. J. (2009). Maturation of sensory gating performance in children with and without sensory processing disorders. *International Journal of Psychophysiology*, 72(2), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.12.007>
- DeGangi, G. A., Breinbauer, C., Roosevelt, J. D., Porges, S., & Greenspan, S. (2000). Prediction of childhood problems at three years in children experiencing disorders of regulation during infancy. *Infant Mental Health Journal*, 21(3), 156–175. [https://doi.org/10.1002/1097-0355\(200007\)21:3<156::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0355(200007)21:3<156::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-D)
- Eeles, A. L., Anderson, P. J., Brown, N. C., Lee, K. J., Boyd, R. N., Spittle, A. J., & Doyle, L. W. (2013). Sensory profiles of children born <30weeks' gestation at 2years of age and their environmental and biological predictors. *Early Human Development*, 89(9), 727–732. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.05.005>
- Eeles, A. L., Spittle, A. J., Anderson, P. J., Brown, N., Lee, K. J., Boyd, R. N., & Doyle, L. W. (2013). Assessments of sensory processing in infants: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55, 314–326.
- Gabis, L. V., Hacham-Pilosof, K., Yosef, O. B., Rabinovitz, G., Leshem, G., Shilon-Hadass, A., Biran, Y., Reichman, B., Kuint, J., & Bart, O. (2015). The influence of a multisensory intervention for preterm infants provided by parents, on developmental abilities and on parental stress levels. *Journal of Child Neurology*, 30(7), 896–903. <https://doi.org/10.1177/0883073814549242>
- Gao, W., Alcauter, S., Smith, J. K., Gilmore, J. H., & Lin, W. (2015). Development of human brain cortical network architecture during infancy. *Brain Structure and Function*, 220(2), 1173–1186. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0710-3>
- Gervain, J., Mehler, J., Werker, J. F., Nelson, C. A., Csibra, G., Lloyd-Fox, S., Shukla, M., & Aslin, R. N. (2011). Near-infrared spectroscopy: A report from the McDonnell infant methodology consortium. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 22–46. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.004>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Gilmore, J. H., Shi, F., Woolson, S. L., Knickmeyer, R. C., Short, S. J., Lin, W., Zhu, H., Hamer, R. M., Styner, M., & Shen, D. (2012). Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2478–2485. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr327>

- Glass, P. (1999). O recém-nascido vulnerável e o ambiente na unidade de tratamento intensivo neonatal. In G. B. Avery, M. A. Flechtcher, & M. G. MacDonald (Eds.), *Neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido* (4<sup>a</sup>, pp. 79–96). Medsi.
- Graven, S. N., & Browne, J. V. (2008). Sensory Development in the Fetus , Neonate , and Infant : Introduction and Overview. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 8(4), 169–172. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2008.10.007>
- Grubb, M. S., & Thompson, I. D. (2004). The influence of early experience on the development of sensory systems. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 503–512. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.06.006>
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Jaegermann, N., & Klein, P. S. (2010). Enhancing mothers' interactions with toddlers who have sensory-processing disorders. *Infant Mental Health Journal*, 31(3), 291–311. <https://doi.org/10.1002/imhj.20257>
- Kolb, B., Harker, A., & Gibb, R. (2017). Principles of plasticity in the developing brain. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(12), 1218–1223. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13546>
- Kong, M., & Moreno, M. A. (2018). Sensory Processing in Children. *JAMA Pediatrics*, 172(12), 1208. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3774>
- Lickliter, R. (2011). The Integrated Development of Sensory Organization. *Clinics in Perinatology*, 38(4), 591–603. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.08.007>
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., & Elwell, C. E. (2010). Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3), 269–284. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.008>
- Macaluso, E. (2006). Multisensory processing in sensory-specific cortical areas. *Neuroscientist*, 12(4), 327–338. <https://doi.org/10.1177/1073858406287908>
- Machado, A. C. C. P., Oliveira, S. R., & Magalhães, L. C. (2018). Desenvolvimento da integração sensorial. In D. M. Miranda & L. F. Malloy-Diniz (Eds.), *O pré-escolar* (pp. 191–211). Hogrefe CETEPP.
- Machado, A. C. C. P., Magalhães, L. C., Oliveira, S. R., & Bouzada, M. C. F. (2019). Is sensory processing associated with prematurity, motor and cognitive development at 12 months of age? *Early Human Development*, 139(February), 104852. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104852>
- Machado, A. C. C. P., Oliveira, S. R., Magalhães, L. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2017). Sensory processing during childhood in preterm infants: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 35(1), 92–101. <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2017;35;1;00008>



- Maitre, N. L., Key, A. P., Chorna, O. D., Slaughter, J. C., Matusz, P. J., Wallace, M. T., & Murray, M. M. (2017). The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current Biology*, *27*(7), 1048–1054. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.036>
- May-Benson, T. A., & Koomar, J. A. (2010). Systematic review of the research evidence examining the effectiveness of interventions using a sensory integrative approach for children. *American Journal of Occupational Therapy*, *64*(3), 403–414. <https://doi.org/10.5014/ajot.2010.09071>
- Mitchell, A. W., Moore, E. M., Roberts, E. J., Hachtel, K. W., & Brown, M. S. (2015). Sensory Processing Disorder in children ages Birth-3 Years Born Prematurely: A Systematic Review. *American Journal of Occupational Therapy*, *69*(1), 6901220030p1-6901220030p11.
- Niutanen, U., Harra, T., Lano, A., & Metsäranta, M. (2020). Systematic review of sensory processing in preterm children reveals abnormal sensory modulation, somatosensory processing and sensory-based motor processing. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *109*(1), 45–55. <https://doi.org/10.1111/apa.14953>
- Novak, C. M., Ozen, M., & Burd, I. (2018). Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clinics in Perinatology*, *45*(2), 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Miranda, D. M., Campos, F. S., Ribeiro, C. O., Magalhães, L. C., & Bouzada, M. C. F. (2015). Near-infrared spectroscopy as an auxiliary tool in the study of child development. *Revista Paulista de Pediatria*, *33*(2). <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.003>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J., Moraes, P. H. P., Nahin, M. J. S., Magalhães, L. C., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2018). Association between hemodynamic activity and motor performance in six-month-old full-term and preterm infants: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neurophotonics*, *5*(1). <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.1.011016>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2019). *Changes of functional response in sensorimotor cortex of preterm and full-term infants during the first year: An fNIRS study*. *133*, 23–28.
- Owen, J. P., Marco, E. J., Desai, S., Fourie, E., Harris, J., Hill, S. S., Arnett, A. B., & Mukherjee, P. (2013). Abnormal white matter microstructure in children with sensory processing disorders. *NeuroImage: Clinical*, *2*(1), 844–853. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.009>
- Parham, L. D., & Mailloux, Z. (2005). Sensory Integration. In J. Case-Smith (Ed.), *Occupational Therapy for Children* (3<sup>a</sup>, pp. 356–411).
- Pekçetin, S., Akı, E., Üstünyurt, Z., & Kayıhan, H. (2016). The efficiency of sensory integration interventions in preterm infants. *Perceptual and Motor Skills*, *123*(2), 411–423. <https://doi.org/10.1177/0031512516662895>

- Pendl, S. L., Salzwedel, A. P., Goldman, B. D., Barrett, L. F., Lin, W., Gilmore, J. H., & Gao, W. (2017). Emergence of a hierarchical brain during infancy reflected by stepwise functional connectivity. *Human Brain Mapping, 38*(5), 2666–2682. <https://doi.org/10.1002/hbm.23552>
- Pinti, P., Tachtsidis, I., Hamilton, A., Hirsch, J., Aichelburg, C., Gilbert, S., & Burgess, P. W. (2018). The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1464*, 5–29. <https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- Rahkonen, P., Lano, A., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Räikkönen, K., Vanhatalo, S., Autti, T., Valanne, L., Andersson, S., & Metsäranta, M. (2015). Atypical sensory processing is common in extremely low gestational age children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, 104*(5), 522–528. <https://doi.org/10.1111/apa.12911>
- Roberts, T., Stagnitti, K., Brown, T., & Bhojti, A. (2018). Relationship between sensory processing and pretend play in typically developing children. *American Journal of Occupational Therapy, 72*(1), 1–8. <https://doi.org/10.5014/ajot.2018.027623>
- Roley, S. S., Mailloux, Z., Miller-Kuhaneck, H., & Glennon, T. (2007). Understanding Ayres Sensory Integration®. *OT Practice, 12*(17).
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., & Inder, T. (2011). NICU Stress Is Associated with Brain Development in Preterm Infants. *Ann Neurol, 70*(4), 541–549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>.NICU
- Thompson, R. A., & Nelson, C. A. (2001). Developmental science and the media: Early brain development. *American Psychologist, 56*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.56.1.5>
- Vanderwert, R. E., & Nelson, C. A. (2014). The use of near-infrared spectroscopy in the study of typical and atypical development. *NeuroImage, 85*, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.009>
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology, 8*(1), 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Walbam, K. M. (2014). The Relevance of Sensory Processing Disorder to Social Work Practice: An Interdisciplinary Approach. *Child and Adolescent Social Work Journal, 31*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1007/s10560-013-0308-2>
- Zimmer, M., & Desch, L. (2012). Sensory integration therapies for children with developmental and behavioral disorders. *Pediatrics, 129*(6), 1186–1189. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0876>

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

- Investigar a resposta cortical e o comportamento adaptativo à estimulação sensorial, como medidos respectivamente pela *fNIRS*<sup>1</sup> e *TSFI*<sup>2</sup>, em lactentes nascidos pré-termo e a termo nas idades de seis e 12 meses (idade corrigida para lactentes nascidos pré-termo).

#### 3.2 Objetivos específicos

- Comparar o comportamento sensorial adaptativo, como medido pelo *TSFI*, entre lactentes nascidos pré-termo e a termo nas idades de seis e 12 meses.
- Investigar o efeito da prematuridade na mudança do comportamento sensorial adaptativo observada de seis para 12 meses de idade, como medida pelo *TSFI*.
- Comparar resposta cortical à estimulação sensorial, como medida pela *fNIRS*, entre lactentes nascidos pré-termo e a termo nas idades de seis e 12 meses.
- Relacionar resposta cortical à estimulação sensorial, como medida pela *fNIRS*, e comportamento sensorial adaptativo, como medido pelo *TSFI*, em lactentes nascidos pré-termo e a termo nas idades de seis e 12 meses.

<sup>1</sup> Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional – *fNIRS*

<sup>2</sup> *Test of Sensory Function in Infants – TSFI*

## 4 MÉTODO

### 4.1 Desenho e local do estudo

Este é um estudo observacional, prospectivo, quantitativo e analítico-descritivo com amostra de conveniência, realizado no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular (INCT-MM) e no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) do Hospital das Clínicas (HC), ambos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

O INCT-MM é um dos 123 centros escolhidos pelo Governo Federal para integrar projeto de fomento à pesquisa e à tecnologia de ponta em diversas áreas da ciência. Com sede e coordenação da Faculdade de Medicina da UFMG, o INCT-MM é formado por profissionais experientes, que se dedicam a unir pesquisa e prática clínica.

ACRIAR é o ambulatório de acompanhamento multidisciplinar das crianças nascidas no HC/UFMG com idade gestacional menor que 34 semanas e/ou peso ao nascer menor ou igual a 1500 g. As características de desenvolvimento, comportamento e saúde da criança são acompanhadas, da alta hospitalar até os sete anos de idade, com os seguintes objetivos: detectar precocemente desvios no desenvolvimento, comportamento e/ou saúde da criança; orientar os pais sobre as especificidades da criança nascida prematuramente e os princípios básicos de estimulação do desenvolvimento infantil; e coletar dados sobre o desenvolvimento das crianças acompanhadas.

A resposta cortical à estimulação sensorial, medida pela *fNIRS*, e o comportamento sensorial adaptativo, medido pelo *TSFI*, foram coletados, nas idades de seis e 12 meses, em lactentes nascidos pré-termo e a termo. Para os lactentes nascidos pré-termo, foi considerada a idade corrigida.

### 4.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, parecer número ETIC 214.805. Portanto, todos os procedimentos e condutas realizados estão de acordo com as normas éticas institucionais e de pesquisa com seres humanos.

Os participantes do estudo foram recrutados de forma voluntária. Por se tratar de pesquisa envolvendo sujeitos menores de sete anos, assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi solicitada aos pais ou responsáveis legais pelas crianças (APÊNCICE).

### 4.3 Participantes

Oitenta e três lactentes, nascidos na maternidade Otto Cirne do Hospital do HC/UFMG entre janeiro de 2013 e julho de 2014, participaram do estudo distribuídos de forma não pareada. Quarenta e cinco participantes foram lactentes nascidos pré-termo recrutados no ACRIAR (idade gestacional menor que 34 semanas) (PT). Trinta e oito participantes foram lactentes nascidos a termo, entre 37-41 semanas de idade gestacional, recrutados na maternidade após o nascimento (T).

Os critérios de exclusão foram: síndromes genéticas ou malformações congênitas, hidrocefalia, cardiopatias graves, paralisia cerebral, Apgar menor que sete no quinto minuto, alteração no exame de triagem auditiva neonatal e deficiência visual (cegueira ou baixa visão). Para (PT), também foram critérios de exclusão hemorragia peri-intraventricular grave (graus III e IV) (Mukerji et al., 2015; Papile et al., 1978), leucoencefalomalácea periventricular (Leijser et al., 2006), retinopatia da prematuridade com grau de estadiamento maior ou igual a 3 (Graziano & Leone, 2005) e convulsão.

Para excluir alterações morfológicas cerebrais, todos os participantes realizaram exame de ultrassonografia transfontanelar (USTF). Para (T), o exame USTF foi realizado no primeiro mês de vida. Para (PT), como o exame USTF é realizado de rotina na UTIN, foi considerado o resultado mais recente (Leijser et al., 2006).

### 4.4 Medidas e instrumentos

#### 4.4.1 Resposta cortical à estimulação sensorial

A resposta cortical à estimulação sensorial foi medida com espectroscopia de luz próxima ao infravermelho funcional (*fNIRS*), equipamento de onda contínua NIRScout Tandem 1616 (NIRx Medical Technologies, Glen Head). Trinta fontes e 28 detectores foram usados, distribuídos bilateralmente em touca elástica de acordo com as coordenadas internacionais do sistema 10-20 (Klem & Al, 1999). As diferentes combinações fonte-detector formaram 84 canais (distâncias fonte-detector variando de 1,9 a 3,5 cm) cobrindo os lobos frontal, parietal, temporal e occipital em ambos os hemisférios (Figura 1). Medidas do perímetro cefálico e distâncias nasio-inion/orelha-orelha foram feitas para posicionar a touca elástica na cabeça do lactente antes do início do exame (Chatrian et al., 1985; Pfeifer et al., 2018). Aos seis e 12 meses, havia touca elástica disponível em dois tamanhos diferentes (48 e

50 cm), para serem usados de acordo com a medida do perímetro cefálico do lactente em cada idade (Figura 2).

A estimulação sensorial escolhida para provocar resposta cortical funcional foi o estímulo tátil porque, além de prematuridade ser fator de risco para dificuldades em regular o comportamento adaptativo às sensações táteis (Chorna et al., 2014; Machado et al., 2019), estudos prévios indicam que, no primeiro ano de vida, a resposta do córtex sensório-motor à estimulação tátil é menos especializada em lactentes nascidos pré-termo do que em lactentes nascidos a termo (Oliveira et al., 2018, 2019).

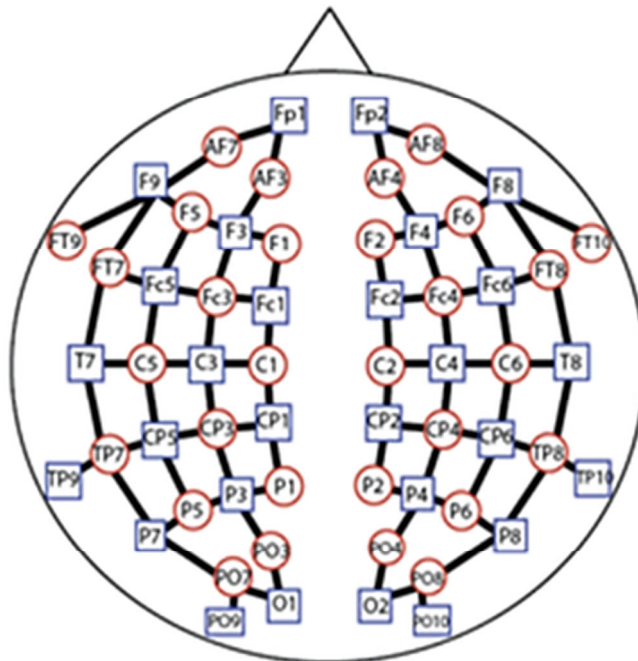
Estímulo vibrotátil (frequência de  $133 \pm 25$  Hz), produzido por micromotor de corrente contínua padrão (motor Coreless 9321/6mm  $\times$  10mm) preso na mão esquerda do examinador por bandagem elástica, foi administrado passivamente na palma da mão direita do lactente, com o examinador sentado à sua direita. O estímulo foi administrado continuamente, por um único examinador, durante oito segundos, seguidos de período de descanso de 20 segundos, por oito vezes (oito blocos de estimulação) (Hespos et al., 2009). O registro com *fNIRS* terminava quando completavam-se os oito blocos de estimulação ou o lactente ficava agitado/difícil de acalmar. Para controle da potência do estímulo, a pilha do micromotor foi sempre trocada à mínima mudança na potência padrão sentida pelo examinador.

Para reduzir artefatos de movimento durante o registro com *fNIRS*, os lactentes permaneceram sentados no colo de seus pais/responsáveis, em frente a uma tela de computador (aproximadamente 70 cm da tela) passando vídeo silencioso e colorido (Figura 2). Os pais/responsáveis eram orientados a tocar/interagir minimamente com o lactente, apenas para acalmá-lo quando necessário. Participaram do estudo os lactentes que completaram o registro com *fNIRS* de no mínimo de quatro blocos de estimulação livres de qualquer intercorrência (ex.: se o lactente chorou, bateu a mão sobre a mesa, mudou de posição no colo da mãe, ou até mesmo dormiu).

A análise dos dados registrados com *fNIRS* foi realizada em parceria com o Instituto de Física da Universidade Estadual de Campinas, com *scripts* em MatLab baseados em códigos do pacote estatístico HomER2 (Huppert et al., 2009). Primeiro, o sinal ruído de cada canal foi definido como a média da intensidade da luz ao longo de todo o exame *fNIRS* dividida por seu desvio padrão. Com base em resultados anteriores e inspeções nos dados atuais, foi definido limiar igual a quatro, ou seja, sinal ruído menor que quatro foi critério para exclusão de canais na análise (Forero et al., 2017; Novi et al., 2018; Novi et al., 2016; Oliveira et al., 2018; Oliveira et al., 2017). O segundo passo, foi a utilização de algoritmo

híbrido com *spline interpolation* e *wavelet decomposition* para correção de artefatos de movimento (Di Lorenzo et al., 2019; Molavi & Dumont, 2012; Novi et al., 2020; Scholkmann et al., 2010). Os dados foram filtrados com passa banda entre 0.001 e 0.8 Hz para a remoção de ruídos de alta frequência, como batimento cardíaco, e desvios na intensidade de baixíssimas frequências (*slow drifts*). Por último, as concentrações de hemoglobina foram computadas com uso da equação de Beer-Lambert Modificada e a resposta hemodinâmica de cada canal foi obtida calculando a média de todos os blocos de estimulação, desde 3 segundos antes até 18 após o início da estimulação (Huppert et al., 2009).

Figura 1: Disposição de fontes e detectores de acordo com as coordenadas do sistema internacional 10-20 formando 84 canais sobre o couro cabeludo.



Nota: Fontes em círculos vermelhos e detectores em quadrados azuis, com legendas representando as coordenadas do sistema internacional 10–20. Canais (combinações fonte-detector) representados por linhas pretas sólidas. Figura adaptada, fonte Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2019). Changes of functional response in sensorimotor cortex of preterm and full-term infants during the first year: An *fNIRS* study. 133, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.04.007>

Para as análises de grupo, (PT) e (T), cada canal de cada participante foi primeiramente classificado como ativado ou não ativado. O canal foi considerado como ativado com resposta hemodinâmica característica de atividade neural, ou seja, aumento na concentração de hemoglobina oxigenada e diminuição na concentração de hemoglobina desoxigenada em sincronia com a estimulação sensorial (Figura 1). A utilização de ambas as hemoglobinas diminui o número de falsos positivos (Caldwell et al., 2016; Kirilina et al.,

2012; Tachtsidis & Scholkmann, 2016) e, para verificar este comportamento, foi utilizada a medida estatística distância de Cohen, comparando o período que antecede a estimulação com o período durante a estimulação (Hocke et al., 2018). Canais com distância de Cohen maiores do que 0.8 e menores que -0,8 para, respectivamente, hemoglobina oxigenada e desoxigenada, foram classificados como ativados. Com a relação de canais ativados de cada participante, mapas de frequência de ativação foram criados para melhor representar o perfil dos lactentes (PT) e (T) nas idades de seis e 12 meses (Forero et al., 2017; Novi et al., 2016, 2018; Oliveira et al., 2018, 2019).

Figura 2: Exame de espectroscopia de luz próxima ao infravermelho (*fNIRS*)



Nota: Participante sentado no colo do responsável nas idades de seis (A) e 12 meses (B), com touca elástica posicionada sobre o couro cabeludo antes do início do exame de *fNIRS*. (C) Cenário de realização do exame de *fNIRS*. Fonte: Arquivo pessoal, com autorização do responsável.

#### 4.4.2 Comportamento adaptativo à estimulação sensorial

Até o início deste estudo, no ano de 2013, os instrumentos usados internacionalmente para medir comportamento sensorial adaptativo observado nos primeiros três anos de vida, como *The Test of Sensory Function in Infants (TSFI)* como também *The Sensory Rating Scale (SRS)* e *The Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP)* (Eeles et al., 2013), não tinham sido validados para a população brasileira e, até o momento, ainda não se tem conhecimento de instrumento de avaliação precoce do processamento sensorial criado no país. O questionário nacional Sinais Comportamentais do Bebê (SICOBE) foi criado para a detecção de problemas de processamento sensorial de 6 a 12 meses de idade, mas são necessários estudos de confiabilidade e validade (Habib & Magalhães, 2007). Portanto, neste estudo, a medida do comportamento sensorial adaptativo foi realizada com o *TSFI*, por ser um instrumento



baseado na observação do desempenho da criança e não em questionário para pais, que pode sofrer maior influência sociocultural. Além do mais, o *TSFI* foi utilizado em estudos nacionais para avaliar lactentes nascidos pré-termo e a termo nos primeiros 12 meses de vida e mostrou-se sensível para identificar tanto diferenças entre lactentes nascidos pré-termo e a termo, como também problemas de processamento sensorial em lactentes nascidos pré-termo. (Cabral et al., 2015, 2016; Machado et al., 2019).

O *TSFI* é composto por 24 itens que permitem medir, entre quatro e 18 meses de idade, o comportamento sensorial adaptativo em cinco domínios (DeGangi & Greenspan, 1993):

- 1) Reatividade à pressão tátil profunda: capacidade para tolerar pressão de toque aplicada em diferentes partes do corpo.
- 2) Função motora adaptativa: capacidade para planejar e iniciar movimentos para explorar objetos texturizados.
- 3) Integração tátil-visual: capacidade para tolerar contato com objetos texturizados visualmente interessantes.
- 4) Controle oculomotor: capacidade para lateralizar os olhos e rastrear objetos visualmente.
- 5) Reatividade a estimulação vestibular: capacidade para tolerar diferentes posições do corpo no espaço.

Cada item específico em cada domínio é pontuado de zero a três, de acordo com uma reação simples (choro ou careta) ou resposta fisiológica (nistagmo em resposta a rotação de 360°) do lactente a estímulos sensoriais específicos. O escore em cada domínio é obtido pelo somatório da pontuação dos itens específicos. O escore total do *TSFI* é obtido pelo somatório dos escores de cada domínio, variando de zero a 49. Escores mais altos indicam melhor comportamento sensorial adaptativo e, com base nos valores referenciados no manual do teste para lactentes em quatro faixas de idade, os escores do *TSFI* também podem ser divididos em três categorias: desempenho típico, em risco e deficiente. Para lactentes com idade menor que 10 meses, as qualidades psicométricas do *TSFI* dão suporte à utilização do escore total e dos escores em reatividade à pressão tátil profunda e reatividade a estimulação vestibular (DeGangi & Greenspan, 1993). Portanto, neste estudo, os resultados para comportamento sensorial adaptativo incluíram o escore total e, também, os escores em reatividade à pressão tátil profunda e reatividade a estimulação vestibular. A versão original do *TSFI*, em inglês, foi aplicada por um único examinador, previamente treinado, com os participantes sentados no colo do responsável e/ou em colchonete.

#### 4.5 Procedimentos

Todos os lactentes foram selecionados, de acordo com os critérios de elegibilidade, por análise documental de prontuários e o recrutamento ocorreu por contato pessoal. Informações como dados de nascimento, nível econômico e, no grupo (PT), morbidades neonatais, foram coletadas de prontuários médicos. O nível econômico foi estimado pelo Critério de Classificação Econômica Brasileira (CCEB) (Brazilian Association of Research Companies (ABEP), 2013). Foi utilizada a versão 2013, que consistia na versão atualizada disponível no início da coleta dos dados deste estudo. O CCEB é uma ferramenta de fragmentação econômica que considera a posse de itens domésticos e o grau de instrução do chefe da família para classificar a população brasileira, em estimativas de renda média mensal, em seis classes: A (R\$ 9.263,00), B1 (R\$ 5.241,00), B2 (R\$ 2.654,00), C1 (R\$ 1.685,00), C2 (1147,00) e D/E (R\$ 776,00) (Brazilian Association of Research Companies (ABEP), 2013).

As medidas de resposta cortical e comportamento adaptativo à estimulação sensorial foram realizadas em sessão única, respectivamente com *fNIRS* e *TSFI*, respeitando os horários e necessidades dos lactentes. Ao menor sinal de cansaço, sonolência, fome ou pouca cooperação, foram realizados intervalos para descanso e a avaliação foi concluída quando o lactente recuperava o estado de alerta calmo. Quando necessário, as avaliações foram reagendadas, respeitando as idades seis meses $\pm$ 15dias e 12meses $\pm$ 15 dias.

Primeiramente, a resposta cortical à estimulação sensorial foi medida pela *fNIRS* em sala reservada no INCT-MM, com poucas distrações e proteção acústica. Em seguida, o comportamento sensorial adaptativo foi medido pelo *TSFI* no ACRIAR, em sala com boa iluminação, ventilação e poucos estímulos de distração.

#### 4.6 Tamanho amostral

Em estudos com *fNIRS*, não foi encontrado protocolo bem definido ou valores de referência a serem seguidos que permitissem cálculo amostral. De acordo com Hespos et al. (2010), considerando a variabilidade inerente ao comportamento infantil, o mínimo de 10 participantes por grupo é suficiente para detectar diferenças e estabelecer comparações entre os grupos, desde que se obtenha taxa de sinal-ruído satisfatória para gerar imagens ópticas.

Para identificar diferença significativa no escore total do *TSFI*, o poder e tamanho da amostra deste estudo foram estimados usando o software G\* Power 3, utilizando os dados

coletados, aos seis meses, dos 28 primeiros participantes, 14 (PT) e 14 (T). Assumindo erro  $\alpha$  de 0,05, poder de estudo de 90% e razão infantil de 1:1, a amostra total a ser acompanhada de seis a 12 meses foi estimada em 44 lactentes.

## REFERÊNCIAS

- Brazilian Association of Research Companies (ABEP). (2013). *Brazilian Economic Classification Criteria*. <http://www.abep.org/criterio-brasil>
- Cabral, T. I., da Silva, L. G. P., Martinez, C. M. S., & Tudella, E. (2016). Analysis of sensory processing in preterm infants. *Early Human Development*, *103*, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.06.010>
- Cabral, T. I., da Silva, L. G. P., Tudella, E., & Simões Martinez, C. M. (2015). Motor development and sensory processing: A comparative study between preterm and term infants. *Research in Developmental Disabilities*, *36*, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.09.018>
- Caldwell, M., Scholkmann, F., Wolf, U., Wolf, M., Elwell, C., & Tachtsidis, I. (2016). Modelling confounding effects from extracerebral contamination and systemic factors on functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, *143*, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.058>
- Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities. *The American Journal of EEG Technology*, *25*, 83–92.
- Chorna, O., Solomon, J. E., Slaughter, J. C., Stark, A. R., & Maitre, N. L. (2014). Abnormal sensory reactivity in preterm infants during the first year correlates with adverse neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, *99*(6), F475–F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306486>
- DeGangi, G., & Greenspan, S. I. (1993). *Test of Sensory Functions in Infants* (2<sup>a</sup>). Western Psychological Services.
- Di Lorenzo, R., Pirazzoli, L., Blasi, A., Bulgarelli, C., Hakuno, Y., Minagawa, Y., & Brigadoi, S. (2019). Recommendations for motion correction of infant fNIRS data applicable to multiple data sets and acquisition systems. *NeuroImage*, *200*(June), 511–527. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.056>
- Eeles, A. L., Spittle, A. J., Anderson, P. J., Brown, N., Lee, K. J., Boyd, R. N., & Doyle, L. W. (2013). Assessments of sensory processing in infants: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*, 314–326.
- Forero, E. J., Novi, S. L., Avelar, W. M., Anjos, C. A., Menko, J. G., Forti, R. M., Oliveira, V. R., Cendes, F., Covolan, R. J. M., & Mesquita, R. C. (2017). Use of near-infrared spectroscopy to probe occlusion severity in patients diagnosed with carotid atherosclerotic disease. *Medical Research Archives*, *5*(6). <https://doi.org/10.18103/mra.v5i6.1240>
- Graziano, R. M., & Leone, C. R. (2005). Frequent ophthalmologic problems and visual development of preterm newborn infants. *Jornal de Pediatria*, *81*(1 SUPPL. 1), 95–100. <https://doi.org/10.2223/1308>

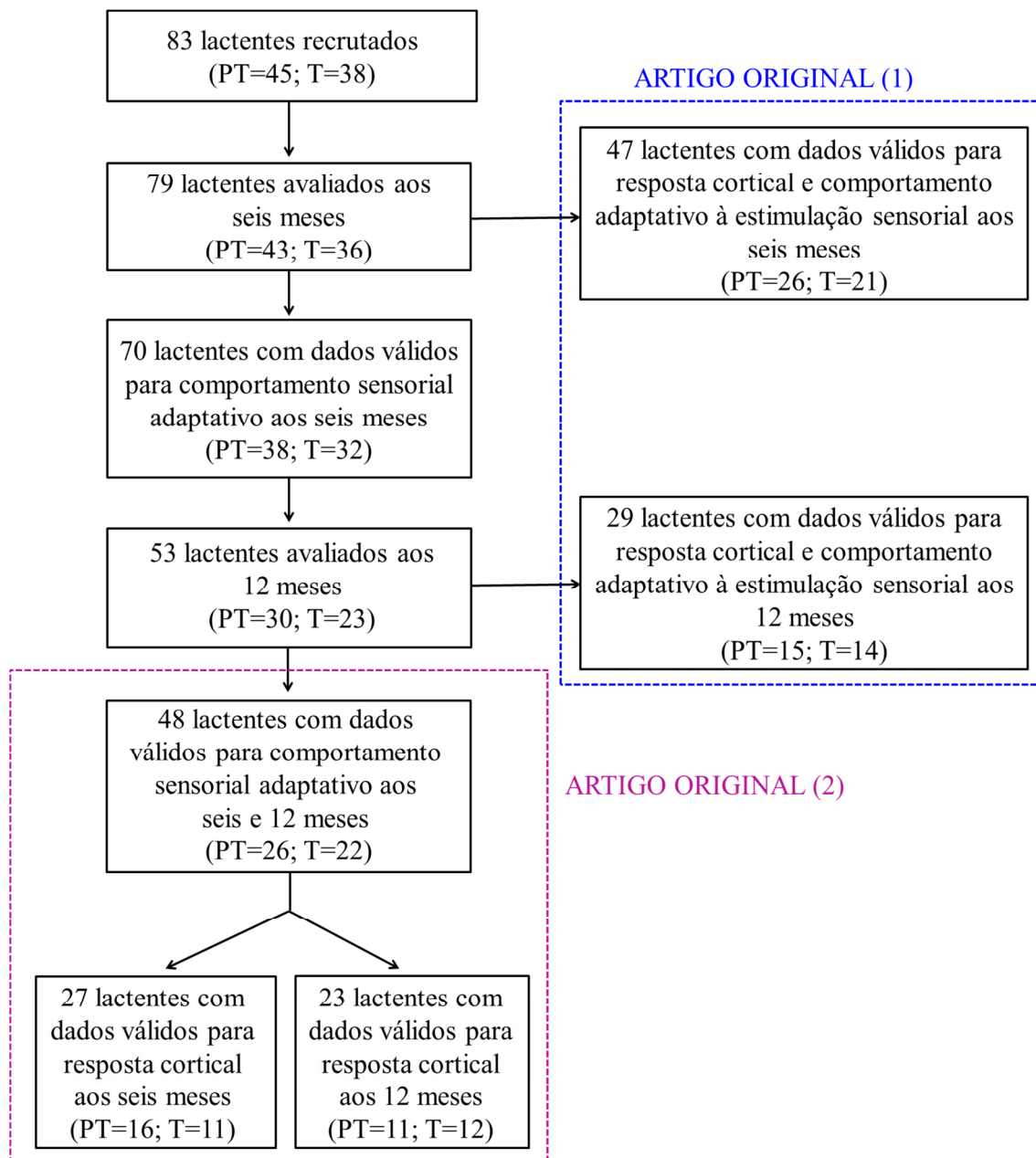
- Hespos, S. J., Ferry, A. L., Cannistraci, C. J., Gore, J., & Park, S. (2010). Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants. In A. W. Roe (Ed.), *Imaging the Brain with Optical Methods* (pp. 159–176). Springer.
- Hespos, Susan J, Ferry, A. L., Cannistraci, C. J., Gore, J., & Park, S. (2009). *Using Optical Imaging to Investigate Functional Cortical Activity in Human Infants*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0452-2>
- Hocke, L. M., Oni, I. K., Duszynski, C. C., Corrigan, A. V., Frederick, B. de B., & Dunn, J. F. (2018). Automated processing of fNIRS data-A visual guide to the pitfalls and consequences. *Algorithms*, *11*(5), 1–25. <https://doi.org/10.3390/a11050067>
- Huppert, T. J., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2009). HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*, *48*(10). <https://doi.org/10.1364/AO.48.00D280>
- Kirilina, E., Jelzow, A., Heine, A., Niessing, M., Wabnitz, H., Brühl, R., Ittermann, B., Jacobs, A. M., & Tachtsidis, I. (2012). The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, *61*(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.074>
- Klem, G. H., & Al, E. (1999). The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *52*, 3–6.
- Leijser, L. M., de Vries, L. S., & Cowan, F. M. (2006). Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Human Development*, *82*(12), 827–835. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.09.018>
- Machado, A. C. C. P., Magalhães, L. C., Oliveira, S. R., & Bouzada, M. C. F. (2019). Is sensory processing associated with prematurity, motor and cognitive development at 12 months of age? *Early Human Development*, *139*(February), 104852. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104852>
- Molavi, B., & Dumont, G. A. (2012). Wavelet-based motion artifact removal for functional near-infrared spectroscopy. *Physiological Measurement*, *33*(2), 259–270.
- Mukerji, A., Shah, V., & Shah, P. S. (2015). Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics*, *136*(6), 1132–1143. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0944>
- Novi Junior, S. L., Rocha, W. A. A., Carvalho, A. C., Scavariello, G. H., Forti, R. M., Soto, A. F. G., Oliveira, V. R., Yasuda, C. L., & Mesquita, R. C. (2018). Desenvolvimento de Novos Métodos para Investigação do Cérebro durante o Estado de Repouso. *Revista Brasileira de Física Médica*, *11*(3), 33. <https://doi.org/10.29384/rbfm.2017.v11.n3.p33>
- Novi, S. L., Roberts, E., Spagnuolo, D., Spilsbury, B. M., Price, D. C., Imbalzano, C. A., Forero, E., Yodh, A. G., Tellis, G. M., Tellis, C. M., & Mesquita, R. C. (2020). Functional near-infrared spectroscopy for speech protocols: characterization of motion artifacts and guidelines for improving data analysis. *Neurophotonics*, *7*(01), 1. <https://doi.org/10.1117/1.nph.7.1.015001>

- Novi, S. L., Rodrigues, R. B. M. L., & Mesquita, R. C. (2016). Resting state connectivity patterns with near-infrared spectroscopy data of the whole head. *Biomedical Optics Express*, 7(7), 2524. <https://doi.org/10.1364/boe.7.002524>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J. D., Moraes, P. H. P., Nahin, M. J. S., Magalhães, L. C., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2018). Association between hemodynamic activity and motor performance in six-month-old full-term and preterm infants: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neurophotonics*, 5(1). <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.1.011016>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2019). *Changes of functional response in sensorimotor cortex of preterm and full-term infants during the first year: An fNIRS study*. 133, 23–28.
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529–534. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80282-0)
- Pfeifer, M. D., Scholkmann, F., & Labruyère, R. (2018). *Signal Processing in Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Methodological Differences Lead to Different Statistical Results*. 11(January), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00641>
- Scholkmann, F., Spichtig, S., Muehlemann, T., & Wol, M. (2010). How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation?. *Physiological Measurement*, 31(5), 649–62.
- Tachtsidis, I., & Scholkmann, F. (2016). False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. *Neurophotonics*, 3(3), 031405. <https://doi.org/10.1117/1.nph.3.3.031405>

## 5 RESULTADOS

Considerando os objetivos propostos e o número de lactentes acompanhados com dados válidos para resposta cortical e comportamento adaptativo à estimulação sensorial nas idades de seis e 12 meses, as seções de análise estatística, resultados e discussão deste estudo serão apresentados em formato de dois artigos originais (Figura 1).

Figura 1: Fluxo dos lactentes recrutados, nascidos entre janeiro de 2013 e julho de 2014, e número de lactentes com dados válidos para resposta cerebral e comportamento adaptativo à estimulação sensorial nas idades de seis e 12 meses.



Nota: (PT) lactentes nascidos pré-termo; (T) lactentes nascidos a termo.

## 5.1 Artigo original (1)\*

\*Artigo elaborado de acordo com as normas do periódico *Child Development* - Qualis A1

**Title:** Variation in tactile reactivity in preterm born infants might be explained by an immature cortical response to tactile stimulus in the first year: a cross-sectional study

### **Abstract**

A better understanding of the early tactile processing in preterm born infants is necessary to support better care. This study compared, between preterm (PT) and full-term (FT) born infants with an ethnic distribution approximating the Brazil, the cortical response and the reactivity to tactile stimulus, as measured, respectively, by functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) and Test of Sensory Functions in Infants. At age of six months, participants were 26 PT (34.6% male) and 21 FT (57.1% male). At 12 months, participants were 15 PT (46.7% male) and 14 FT (78.6% male). Within de first year of life, the tactile reactivity was more variable and the cortical response to tactile stimulus tended to be more immature in PT than PT.

**Key-words:** preterm; sensory processing; tactile reactivity; near-infrared spectroscopy; functional activation.



Tactile is a sensory modality that develops very early in the fetus, with physiological responses observable at 14 weeks of gestational age and detectable cortical responses at 24 weeks (Maitre et al., 2017). Neural specialization for tactile perception has a critical period of restructuration around 37 weeks of gestation. At term birth (*i.e.*, 37-41 weeks of gestation), newborns can perceive and react to tactile stimuli (*e.g.*, heel lance, foot tactile stimulations) (André et al., 2020). Preterm birth (*i.e.*, before 37 weeks of gestation) is associated with immaturity of the tactile system, and its early development occurs primarily during the hospitalization of preterm newborns at the neonatal intensive care unit (NICU) (Lickliter, 2011).

The tactile stimuli at NICU conflict with preterm newborns' sensory needs because the initial sensations of touch are often noxious, medically related, and not contingent upon their behavioral cues (Lickliter, 2011). The repeated handling by nurses, heel lances for blood collection, intubation, suctioning, and placement of oro/nasogastric tubes can all overstimulate the tactile system of preterm newborns, while touch deprivation due to reduced parental contact can understimulate it (Lickliter, 2011; Maitre et al., 2017). These stressful experiences, when coupled with the brain's high plasticity and immaturity, can disturb the microstructure and the functional connectivity of sensory areas, impairing the brain's ability to organize tactile sensations from both the body and the environment to respond appropriately (adaptive behavior) (Ayres & Robbins, 2005; Casavant et al., 2019; Ismail et al., 2017; Smith et al., 2011).

Although some neuroimaging studies show differences in early cortical response to tactile stimuli between preterm and full-term born infants (Fabrizi et al., 2011; Maitre et al., 2017; Oliveira et al., 2018, 2019), the current literature on sensory processing in preterm born infants during the first year of life primarily employs measurements of observable sensory adaptive behavior. Differences in adaptive behavior to tactile stimulus between preterm and full-term born infants are observed, with a high frequency of atypical behavior in preterm (Cabral et al., 2016; Çelik et al., 2018; Chorna et al., 2014; Machado et al., 2019). Because atypical sensory adaptive behaviors impair the infants' interactions with the environment and their purposeful participation in daily activities, it is expected some impact on sensory-motor-cognitive development and emotional regulation (Critz et al., 2015; Maitre et al., 2017). Therefore, a better understanding of the neural mechanisms underlying the early tactile adaptive behavior in preterm and full-term born infants can further elucidate the impact of

preterm birth on the early tactile processing, allowing for better care from the NICU to follow-up after discharge.

Over the years, functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) has emerged as an exciting imaging strategy to study early brain function in humans (Pinti et al., 2018). In a general perspective, fNIRS is an optical technique that can indirectly infer the brain's activity by measuring local variations in oxy- (OxyHb) and deoxy-hemoglobin (DeoxyHb) concentrations. By combining fNIRS and adaptive behavior measurements in full-term infants at 12 months old, Miguel et al. (2020) found that the cortical activity in response to touch is related to individual differences in touch adaptive behavior. However, we are not aware of any studies that compared adaptive behavior and functional brain response to tactile stimulus between preterm and full-term infants, both at 12 months or even earlier.

In this study, we hypothesized that fNIRS cortical response to tactile stimulus might allow identification of differences between preterm and full-term born infants that can complement the knowledge of early tactile adaptive behaviors in preterm infants. Therefore, we aimed to investigate the impact of the preterm birth on early tactile processing by comparing measurements of adaptive behavior and functional cortical response to tactile stimulus between preterm and full-term born infants at the ages of six and 12 months.

## **Methods**

This study was approved by the local research ethics committee, and it is in accordance with the convention of Helsinki II. We designed an observational, prospective, cross-sectional, quantitative, and analytical-descriptive study with a convenience sample. The cortical response and adaptive behavior to tactile stimulus were measured at both ages of six and 12 months in preterm and full-term infants (with corrected age for preterm). All caregivers gave their written informed consent prior to enrollment.

### *Participants*

All participants were born at a Brazilian public maternity in 2013–2014. The full-term infants (FT), all born with 37–41 weeks of gestational age, were recruited at the maternity just after birth. The preterm born infants (PT) were recruited from a multidisciplinary developmental follow-up program for infants born with gestational age < 34 weeks and/or birth weight  $\leq$  1500 grams at the same maternity. All participants underwent a cranial ultrasound for morphological brain assessment.

Exclusion criteria were Apgar score under seven at five minutes, genetic syndromes or any malformation, congenital heart disease, hydrocephalus, any sign of cerebral palsy, and major neurosensory impairment (blindness, deafness). We also excluded PT with intraventricular hemorrhage grades III/IV, periventricular leukomalacia, convulsion, or severe retinopathy of prematurity (stage $\geq$ 3). All participants were selected by analysis of medical records, and the recruitment occurred through personal contact.

At six months, 26 participants were PT (gestational age =  $31.1 \pm 2.0$  weeks, birth weight =  $1,499.8 \pm 519.4$  grams, 34.6% male and 95.2% with economic status < \$277) and 21 were FT (gestational age =  $38.9 \pm 1.0$  weeks, birth weight =  $3,255.2 \pm 414.1$  grams, 57.1% male and 94.4% with economic status < \$277). At 12 months, 15 participants were PT (gestational age =  $30.4 \pm 2.4$  weeks, birth weight =  $1,478.7 \pm 505.8$  grams, 46.7% male and 100.0% with economic status < \$277) and 14 were FT (gestational age =  $38.5 \pm 1.2$  weeks and birth weight =  $3,117.5 \pm 311.2$  grams, 78.6% male sex and 92.9% with economic status < \$277) (Figure 1).

----- Insert Figure 1 -----

### *Outcome measures*

#### *Cortical response to tactile stimulus*

The fNIRS protocol consisted of a block-designed tactile stimulation paradigm. The stimulation was a passive vibrotactile stimulus (frequency of  $133 \pm 25$  Hz), produced by a standard direct-current micro motor (Coreless motor 9321) of  $6 \times 10$  mm<sup>2</sup> trapped to the examiner's left hand by an elastic bandage. The examiner sat to the right of the infant and administered the stimulus on the infant's right palm only. For each infant, the tactile stimulus was administered by a single examiner for 8 seconds, followed by 20 seconds of rest repeated eight times (eight blocks). Infants were included if they completed at least four valid blocks. To reduce motion artifacts, infants seated on their caregiver's lap in front of a computer screen (approximately 70 cm from the screen) while watching a colorful silent infantile video. We instructed the caregivers to minimally interact with each infant during the measurement (interaction was allowed only to calm them when necessary).

We performed all brain measurements with a continuous-wave fNIRS system (NIRScout Tandem 1616, NIRx Medical Technologies, Glen Head) employing an optical probe with 30 sources and 28 detectors, which allowed 84 source-detector separations (*i.e.*, channels) with distances between 1.9 and 3.9 cm. The probe was symmetric across both

hemispheres and covered the whole head, including frontal (38 channels), temporal (22 channels), parietal (16 channels), and occipital (8 channels) lobes. We used elastic caps with two available sizes (48 and 50 cm) to place the optodes on the infant's head. To position the cap on each infant, we followed a standard approach that considered the subject's head circumference, nasion-inion, and ear-to-ear distance (Pfeifer et al., 2018).

We followed recommended practices to analyze the fNIRS data (Forero et al., 2017; Novi Junior et al., 2018; Oliveira et al., 2018, 2019). First, we excluded channels with SNR < 4. Then, we computed the optical density for the remaining channels and removed motion artifacts with a hybrid method based on spline interpolation and wavelet decomposition (Di Lorenzo et al., 2019; Novi et al., 2020). Next, we band-pass filtered the corrected optical density between 0.001 and 0.8 Hz to remove slow drifts and high noise frequency, such as heartbeat. After filtering, we estimated the variations in hemoglobin concentrations with the modified Beer-Lambert law (Huppert et al., 2009) and obtained the hemodynamic response of each channel by block-averaging its signal from 3 seconds before to 18 seconds after the beginning of the task. A channel was considered activated if it presented a characteristic hemodynamic response (*i.e.*, increase in OxyHb and decrease in DeoxyHb synchronized with the period of stimulation).

To verify each channel's activation, we compared the periods of task and rest (*i.e.*, the period immediately before the task) with the Cohen distance statistical measure with a threshold of 0.8 and  $-0.8$  for OxyHb and DeoxyHb, respectively (Hocke et al., 2018). We opted to analyze both OxyHb and DeoxyHb simultaneously to decrease the number of false positives (Caldwell et al., 2016). Last, each participant's activated channels were projected into maps that summarize the frequency that each channel was activated in PT and FT at six and 12 months (Forero et al., 2017; Novi et al., 2020; Oliveira et al., 2018, 2019).

#### *Adaptive behavior (reactivity) to tactile stimulus*

The adaptive behavior to tactile stimulus was measured using the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI) (DeGangi & Greenspan, 1993). TSFI is a 24-item standardized test to measure, from 4–18 months of age, the sensory function into five domains: reactivity to deep tactile pressure, adaptive motor function, visual-tactile integration, ocular-motor control, and reactivity to vestibular stimulation (DeGangi & Greenspan, 1993). Each domain represents the processing within each sensory modality or between sensory and motor systems in response to sensory stimuli. Each domain's specific items are scored on a 0–3 point scale

based on the infant's behavioral/physiological response. The score of each domain is obtained by adding the score of specific items. The total TSFI score is obtained by adding the scores of all domains. Higher scores indicate better sensory processing and reactivity. Based on norm-referenced values, the TSFI scores can be classified as normal, at-risk, or deficient sensory processing and reactivity (DeGangi & Greenspan, 1993).

As the adaptive tactile behavior outcome, we used the TSFI's tactile reactivity score, which measures the infant's ability to tolerate tactile pressure applied to the arms and hands, stomach, soles of feet and mouth, and total body (DeGangi & Greenspan, 1993). The tactile reactivity score has construct validity ranging from  $-0.06$  to  $0.30$ , and test-retest reliability ranging from  $0.74$  to  $0.77$  (DeGangi & Greenspan, 1993; Jirikowic et al., 1997).

### *Experimental Procedure*

Outcome measures were taken in a single session respecting the infants' schedules and needs, with breaks at the slightest sign of fatigue, sleepiness, hunger, or little cooperation. The assessment was completed when an alert and calm state was restored. If necessary, measurements were rescheduled.

First, the fNIRS measurements were taken in a reserved room with few distractions and acoustic protection. Then, the TSFI was applied in another room, with good lighting ventilation and few distracting stimuli, by a single trained examiner. The infants were assessed on the caregiver's lap and/or on a mat through simple interactions using the original standardized materials.

Infant birth data and neonatal morbidities (the latter for PT only) were obtained from medical records. Economic status was estimated with the Brazilian Economic Classification Criteria, an economic segmentation tool that uses household characteristics and the number of years of school to estimate the average monthly income and classify the Brazilian population (Brazilian Association of Research Companies (ABEP), 2013).

### *Statistical Analysis*

We performed all statistical analyses using the software JASP, version 0.10, with the significance threshold set at  $p < 0.05$ . At both ages of six and 12 months, we calculated frequency distributions for the categorical variables sex and economic status and they were compared between PT and FT using the Chi-square test. For the tactile reactivity score (continuous variable with non-normal distribution, as verified by the Shapiro-Wilk's test), we

calculated median/interquartile ranges and it was compared between PT and FT using the Mann-Whitney test.

Because we expect a variability of cortical activation in response to tactile stimulus in preterm and full-term born infants at both ages of six and 12 months (Oliveira et al., 2018, 2019), we only considered channels that showed activation in at least 50% of all participants at both ages to establish the cortical response to the tactile stimulus for the whole sample. Last, we compared the frequency of activation in the selected channels between PT and FT using the Chi-square test.

## Results

### *Participants*

We did not find any significant differences ( $p < 0.05$ ) in sex, economic status, and tactile reactivity score between the participants and all the evaluated infants that did not obtain proper measurements of adaptive behavior and cortical response to tactile stimulus, both at six and 12 months. The sex and economic status of the participants were also not significantly ( $p \geq 0.05$ ) different between the PT and the FT, both at six and 12 months. At six months, 50.0% of the PT participants were very preterm (27.6 to 31.9 weeks); 53.8% had intraventricular hemorrhage (grades I/II), 23.1% had retinopathy of prematurity (stage  $< 3$ ), 15.4% had bronchopulmonary dysplasia (mild/moderate), and the days in the neonatal unit were  $20.6 \pm 21.7$  (ranging from 1 to 99). At 12 months, 53.3% of the PT participants were very preterm (27.1 to 31.9 weeks); 73.3% had intraventricular hemorrhage (grade I/II), 33.3% had retinopathy of prematurity (stage  $< 3$ ), 26.7% had bronchopulmonary dysplasia (mild/moderate), and the days in the neonatal unit were  $21.6 \pm 20.9$  (1.0 to 79.0).

### *Adaptive behavior (reactivity) to tactile stimulus*

At both six and 12 months, the median of the outcome measure was the same for PT and FT; however the interquartile range was higher in PT (Figure 2). Considering these results, we classified the tactile reactivity as normal for PT and FT, with greater variability in PT. At six months, we observed significant difference ( $W = 121.00$ ;  $p$ -value = 0.02) between PT and FT, with moderate effect size (rank biserial correlation = -0.35). We did not observe any significant differences ( $W = 86.50$ ;  $p$ -value = 0.23) between PT and FT at 12 months, but the effect size was low (rank biserial correlation = -0.18).

----- Insert Figure 2 -----

### *Cortical response to tactile stimulation*

A frequency of activation ranging from 30.0% to 60% was observed in channels placed over the right (ipsilateral to stimulation) and left (contralateral to stimulation) hemispheres in PT and FT at both six and 12 months (Figure 3).

----- Insert Figure 3 -----

At six months age, we observed a high frequency of activation ( $> 40\%$ ) in channels placed over the primary sensorimotor cortex in both PT and FT's left hemisphere. Compared to FT, we did not find a high frequency of activation in channels placed over the premotor and the somatosensory associative areas for PT, respectively, in the left and right hemispheres. On the other hand, we observed a high frequency of activation in channels placed over the somatosensory associative area in the left hemisphere for PT. For the whole sample, we found a robust cortical response to tactile stimulus (*i.e.*, activation in at least 50% of all participants) in a channel placed over the primary sensorimotor cortex in the left hemisphere (Figure 4). We found less frequent activation in PT (23.8%) than FT (50.0%), but the difference did not reach significance; however, it was marginal ( $\chi^2 = 2.89$ ;  $p < 0.09$ ). It is possible that the difference could reach significance in larger samples.

At 12 months age, we found a high frequency of activation ( $> 40\%$ ) in channels placed over the primary sensorimotor cortex in the left hemisphere, and over the premotor area in both hemispheres, for both PT and FT. Unlike the FT, PT presented a high frequency of activation in channels placed over the somatosensory associative area in both hemispheres. For the whole sample, we found a robust cortical response to tactile stimulus in channels placed over the primary sensorimotor cortex and the premotor area in the left hemisphere, and the somatosensory associative area in both hemispheres (Figure 4). We also observed that the activation of a channel placed over the premotor area in the left hemisphere was significantly less frequent ( $\chi^2 = 8.56$ ;  $p < 0.01$ ) in PT (0.0%) than in FT (50.0%).

----- Insert Figure 4 -----

## **Discussion**

We compared cortical response and adaptive behavior (reactivity) to tactile stimulus between preterm (PT) and full-term (FT) born infants at ages of six and 12 months to provide a meaningful profile of the early tactile processing in preterm infants. At both ages, the tactile reactivity was classified as normal for PT and FT, but with greater variability in PT. At six months, we found significant difference in tactile reactivity between PT and FT participants, however the same was not observed at 12 months. Overall, for our whole sample at six months, we found cortical response in the primary sensorimotor cortex contralateral to tactile stimulus, but this response might have been less frequent in PT. At 12 months, the contralateral response was found in the primary sensorimotor cortex and premotor area, but the activation in the premotor area was less frequent in PT. The bilateral response in the somatosensory associative area was also observed at 12 months.

We found that the contralateral response to tactile stimulus in the primary sensorimotor cortex was frequent in both participants' groups (PT and FT) and at both ages (six and 12 months). This finding is expected because the primary somatosensory cortex processes somatosensory inputs (touch, pain, temperature, and proprioception) from the contralateral parts of the body, and it is heavily connected to the primary motor cortex, which is primarily dedicated to sensorimotor integration and active sensing (Kropf et al., 2019; Lee et al., 2013; Miguel et al., 2020). Our finding reinforces the evidence that prematurity does not affect the functional integrity of the sensory pathways from the peripheral sensors, through the spine, to the primary sensorimotor cortex (Nevalainen et al., 2008; Slater et al., 2010; Tombini et al., 2009).

At six months, the cortical response to tactile stimulus for our whole sample was primarily located in the contralateral primary sensorimotor cortex. However, the findings suggest that this response might have been less frequent in PT than in FT, although larger samples are needed to confirm this hypothesis. Nevertheless, this potential difference disappeared at 12 months, and the response of the contralateral primary sensorimotor cortex to the tactile stimulus was similar between PT and FT.

In addition, compared to six months, the participants' brains appear to be more responsive to tactile stimulation at 12 months. For our whole sample, we observed activation in the contralateral premotor and the bilateral somatosensory associative areas accompanying the primary sensorimotor cortex's contralateral activation. The broader response may result from the brain functional development, which allows integration between the primary sensorimotor cortex and higher-order associative areas in response to tactile stimulus (Gao et



al., 2011; Gilmore et al., 2018). The integrated and reciprocal communication across the primary sensorimotor cortex and higher-order associative areas enables the transformation of individual bits of sensory information into learning, representation, and retrieval of conceptual knowledge (Pendl et al., 2017). When comparing the PT and FT participants at 12 months, the premotor area's response was less frequent in PT.

Considering the first 12 months of life, other studies using TSFI show differences between preterm and full-term infants in tactile reactivity (Çelik et al., 2018; Gabis et al., 2015; Pekçetin et al., 2016), with a high frequency of atypical tactile reactivity in preterm infants (Cabral et al., 2016; Chorna et al., 2014). In our study, tactile reactivity was classified as normal for PT and FT participants at six and 12 months, but we observed greater variability in PT. Unlike at six months, the difference between PT and FT was not confirmed at 12 months, probably due to the smaller sample size. A previous study with 23 preterm and 22 full-term infants from the same pool of infants recruited for the present study indicated that prematurity is associated with worse outcomes in tactile reactivity at 12 months (Machado et al., 2019).

Taken together, the findings discussed above show that, although the cortical activated areas in response to tactile stimulus are quite the same in preterm and full-term born infants within the first year, this response tends to be more immature in preterm, explaining the greater variability in the tactile reactivity in this population. However, caution is required in interpreting our findings due to some limitations. First, the loss from the initially recruited infants' follow-up might have resulted in some selective bias. However, comparisons between participants and non-participants considering sex, economic status, and tactile reactivity did not reveal any evidence of selective drop-out. Second, our findings cannot be generalized for the preterm population due to the inherent bias in convenience sampling. Multicenter studies are needed to confirm them.

In conclusion, we found that a variation in the adaptive behavior to tactile stimulus probably reflect a more immature cortical response in preterm infants. This finding contributes to our better understanding of the preterm birth's impact of the on the early tactile processing. This knowledge is necessary for monitoring and support of the preterm born infants from the NICU to the follow-up after discharge. Therefore, we recommended future studies comparing adaptive behavior and fNIRS response to tactile stimulus between preterm and full-term infants within the first year of life.

## References

- André, V., Durier, V., Beuchée, A., Roué, J. M., Lemasson, A., Hausberger, M., Sizun, J., & Henry, S. (2020). Higher tactile sensitivity in preterm infants at term-equivalent age: A pilot study. *PLoS ONE*, *15*(3), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229270>
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges*. Western Psychological Services.
- Brazilian Association of Research Companies (ABEP). (2013). *Brazilian Economic Classification Criteria*. <http://www.abep.org/criterio-brasil>
- Cabral, T. I., da Silva, L. G. P., Martinez, C. M. S., & Tudella, E. (2016). Analysis of sensory processing in preterm infants. *Early Human Development*, *103*, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.06.010>
- Caldwell, M., Scholkmann, F., Wolf, U., Wolf, M., Elwell, C., & Tachtsidis, I. (2016). Modelling confounding effects from extracerebral contamination and systemic factors on functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, *143*, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.058>
- Casavant, S. G., Cong, X., Fitch, R. H., Moore, J., Rosenkrantz, T., & Starkweather, A. (2019). Allostatic Load and Biomarkers of Stress in the Preterm Infant: An Integrative Review. *Biological Research for Nursing*, *21*(2), 210–223. <https://doi.org/10.1177/1099800418824415>
- Çelik, H. İ., Elbasan, B., Gucuyener, K., Kayihan, H., & Huri, M. (2018). An investigation of sensory processing skill in preterm and term infants. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, *29*(2), 31–36. <https://doi.org/10.21653/tjpr.343255>
- Chorna, O., Solomon, J. E., Slaughter, J. C., Stark, A. R., & Maitre, N. L. (2014). Abnormal sensory reactivity in preterm infants during the first year correlates with adverse neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, *99*(6), F475–F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306486>
- Critz, C., Blake, K., & Nogueira, E. (2015). Sensory Processing Challenges in Children. *Journal for Nurse Practitioners*, *11*(7), 710–716. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2015.04.016>
- DeGangi, G., & Greenspan, S. I. (1993). *Test of Sensory Functions in Infants (2<sup>a</sup>)*. Western Psychological Services.
- Di Lorenzo, R., Pirazzoli, L., Blasi, A., Bulgarelli, C., Hakuno, Y., Minagawa, Y., & Brigadoi, S. (2019). Recommendations for motion correction of infant fNIRS data applicable to multiple data sets and acquisition systems. *NeuroImage*, *200*(June), 511–527. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.056>
- Fabrizi, L., Slater, R., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., Olhede, S., & Fitzgerald, M. (2011). A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current Biology*, *21*(18), 1552–1558.

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.010>

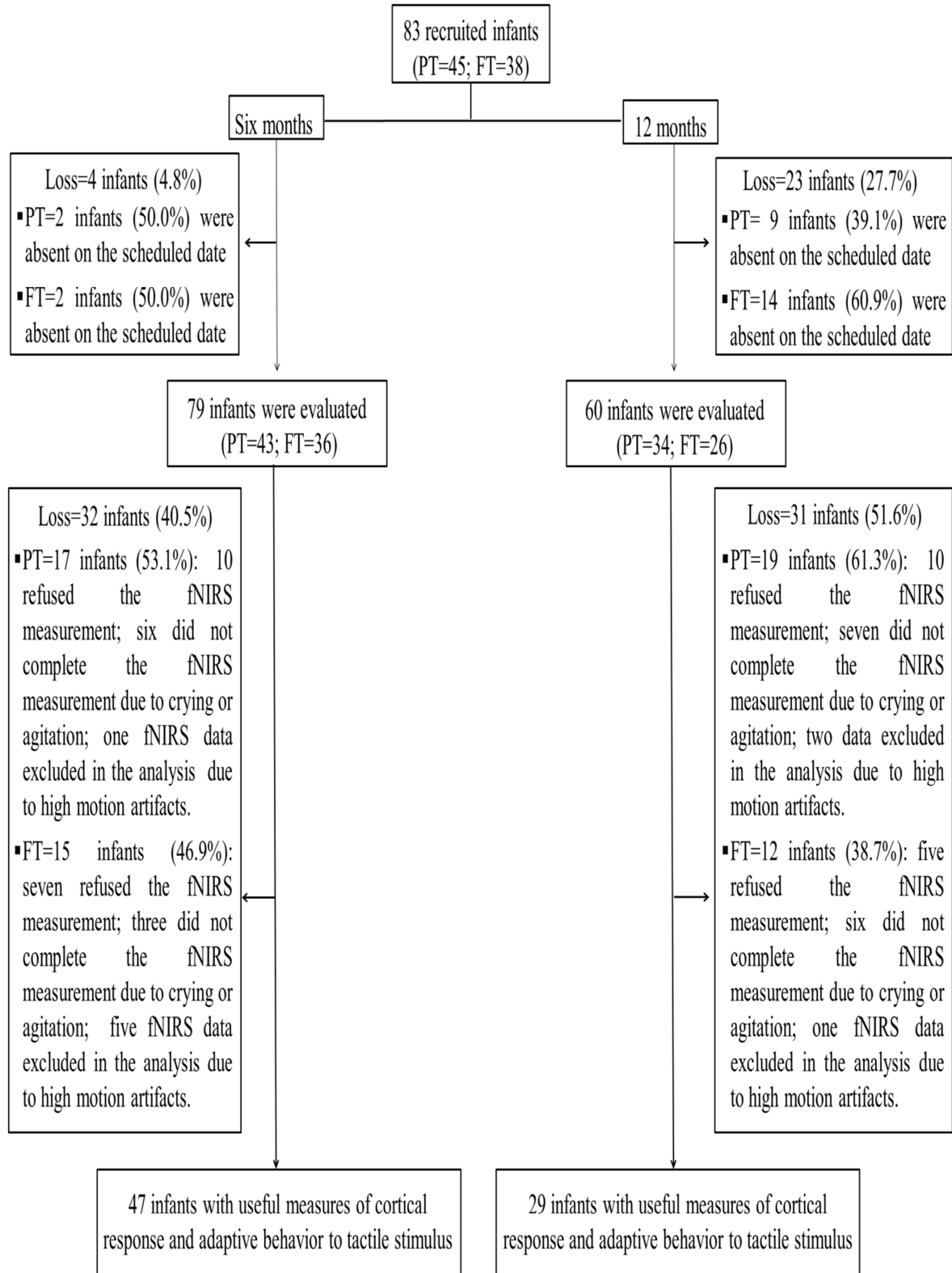
- Forero, E. J., Novi, S. L., Avelar, W. M., Anjos, C. A., Menko, J. G., Forti, R. M., Oliveira, V. R., Cendes, F., Covolan, R. J. M., & Mesquita, R. C. (2017). Use of near-infrared spectroscopy to probe occlusion severity in patients diagnosed with carotid atherosclerotic disease. *Medical Research Archives*, 5(6). <https://doi.org/10.18103/mra.v5i6.1240>
- Gabis, L. V., Hacham-Pilosof, K., Yosef, O. B., Rabinovitz, G., Leshem, G., Shilon-Hadass, A., Biran, Y., Reichman, B., Kuint, J., & Bart, O. (2015). The influence of a multisensory intervention for preterm infants provided by parents, on developmental abilities and on parental stress levels. *Journal of Child Neurology*, 30(7), 896–903. <https://doi.org/10.1177/0883073814549242>
- Gao, W., Gilmore, J. H., Giovanello, K. S., Smith, J. K., Shen, D., Zhu, H., & Lin, W. (2011). Temporal and spatial evolution of brain network topology during the first two years of life. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025278>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Hocke, L. M., Oni, I. K., Duszynski, C. C., Corrigan, A. V., Frederick, B. de B., & Dunn, J. F. (2018). Automated processing of fNIRS data-A visual guide to the pitfalls and consequences. *Algorithms*, 11(5), 1–25. <https://doi.org/10.3390/a11050067>
- Huppert, T. J., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2009). HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*, 48(10). <https://doi.org/10.1364/AO.48.00D280>
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Jirikowic, T. L., Engel, J. M., & Deitz, J. C. (1997). The Test of Sensory Functions in Infants: Test-Retest Reliability for Infants With Developmental Delays Tracy. *The American Journal of Occupational Therapy*, 15(9), 733–738.
- Kropf, E., Syan, S. K., Minuzzi, L., & Frey, B. N. (2019). From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. *Brazilian Journal of Psychiatry (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 41(3), 261–269. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0183>
- Lee, S., Kruglikov, I., Huang, Z. J., Fishell, G., & Rudy, B. (2013). A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, 16(11), 1662–1670. <https://doi.org/10.1038/nn.3544.A>
- Lickliter, R. (2011). The Integrated Development of Sensory Organization. *Clinics in Perinatology*, 38(4), 591–603. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.08.007>
- Machado, A. C. C. P., Magalhães, L. C., Oliveira, S. R., & Bouzada, M. C. F. (2019). Is

- sensory processing associated with prematurity, motor and cognitive development at 12 months of age? *Early Human Development*, 139(February), 104852. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104852>
- Maitre, N. L., Key, A. P., Chorna, O. D., Slaughter, J. C., Matusz, P. J., Wallace, M. T., & Murray, M. M. (2017). The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current Biology*, 27(7), 1048–1054. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.036>
- Miguel, H. O., Gonçalves, Ó. F., & Sampaio, A. (2020). Behavioral response to tactile stimuli relates to brain response to affective touch in 12-month-old infants. *Developmental Psychobiology*, 62(1), 107–115. <https://doi.org/10.1002/dev.21891>
- Nevalainen, P., Pihko, E., Metsäranta, M., Andersson, S., Autti, T., & Lauronen, L. (2008). Does very premature birth affect the functioning of the somatosensory cortex? - A magnetoencephalography study. *International Journal of Psychophysiology*, 68(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.10.014>
- Novi Junior, S. L., Rocha, W. A. A., Carvalho, A. C., Scavariello, G. H., Forti, R. M., Soto, A. F. G., Oliveira, V. R., Yasuda, C. L., & Mesquita, R. C. (2018). Desenvolvimento de Novos Métodos para Investigação do Cérebro durante o Estado de Repouso. *Revista Brasileira de Física Médica*, 11(3), 33. <https://doi.org/10.29384/rbfm.2017.v11.n3.p33>
- Novi, S. L., Forero, E. J., Silva, J. A. I. R., Souza, N. G. S. R., Martins, G. G., Quiroga, A., Wu, S., & Mesquita, R. C. (2020). *Integration of Spatial Information Increases Reproducibility in Functional Near-Infrared Spectroscopy*. 14(July), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00746>
- Novi, S. L., Roberts, E., Spagnuolo, D., Spilsbury, B. M., Price, D. C., Imbalzano, C. A., Forero, E., Yodh, A. G., Tellis, G. M., Tellis, C. M., & Mesquita, R. C. (2020). Functional near-infrared spectroscopy for speech protocols: characterization of motion artifacts and guidelines for improving data analysis. *Neurophotonics*, 7(01), 1. <https://doi.org/10.1117/1.nph.7.1.015001>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J. D., Moraes, P. H. P., Nahin, M. J. S., Magalhães, L. C., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2018). Association between hemodynamic activity and motor performance in six-month-old full-term and preterm infants: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neurophotonics*, 5(1). <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.1.011016>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2019). *Changes of functional response in sensorimotor cortex of preterm and full-term infants during the first year: An fNIRS study*. 133, 23–28.
- Pekçetin, S., Akı, E., Üstünyurt, Z., & Kayıhan, H. (2016). The efficiency of sensory integration interventions in preterm infants. *Perceptual and Motor Skills*, 123(2), 411–423. <https://doi.org/10.1177/0031512516662895>
- Pendl, S. L., Salzwedel, A. P., Goldman, B. D., Barrett, L. F., Lin, W., Gilmore, J. H., & Gao, W. (2017). Emergence of a hierarchical brain during infancy reflected by stepwise functional connectivity. *Human Brain Mapping*, 38(5), 2666–2682.

<https://doi.org/10.1002/hbm.23552>

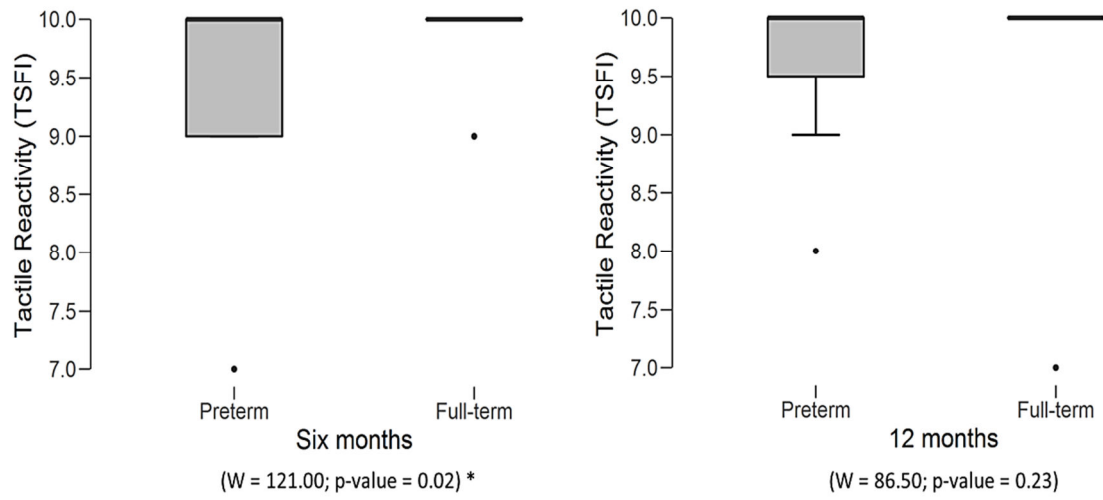
- Pfeifer, M. D., Scholkmann, F., & Labruyère, R. (2018). *Signal Processing in Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Methodological Differences Lead to Different Statistical Results*. *11*(January), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00641>
- Pinti, P., Tachtsidis, I., Hamilton, A., Hirsch, J., Aichelburg, C., Gilbert, S., & Burgess, P. W. (2018). The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1464*, 5–29. <https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, *52*(2), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.253>
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., & Inder, T. (2011). NICU Stress Is Associated with Brain Development in Preterm Infants. *Ann Neurol*, *70*(4), 541–549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>.NICU
- Tombini, M., Pasqualetti, P., Rizzo, C., Zappasodi, F., Dinatale, A., Seminara, M., Ercolani, M., Rossini, P. M., & Agostino, R. (2009). Extrauterine maturation of somatosensory pathways in preterm infants: A somatosensory evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, *120*(4), 783–789. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.12.032>

Figure 1: Flowchart, at ages of six and 12 months, of preterm (PT) and full-term (FT) born infants with proper measurements of cortical response and adaptive behavior to tactile stimulus as registered, respectively, by functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) and the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI).



Note: (PT) Preterm infants; (FT) Full-term infants; (fNIRS) functional Near-Infrared Spectroscopy.

Figure 2: Adaptive behavior (reactivity) to tactile stimulus comparing preterm/full-term infants at ages of six and 12 months (Mann-Whitney test)



Note: TSFI – Test of Sensory Functions in Infants

\*  $p < 0.05$

Figure 3: Frequency of cortical activation in response to tactile stimulus of all the 84 channels during fNIRS test for preterm and full-term infants at six and 12 months ages. The color bar indicates the frequency that each brain region was activated across the population.

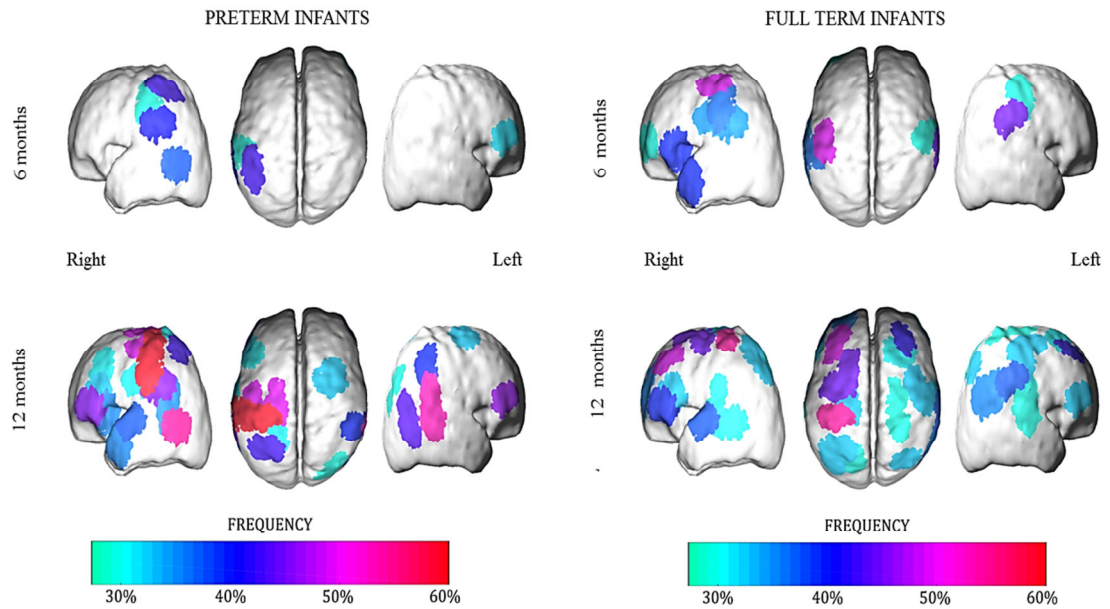
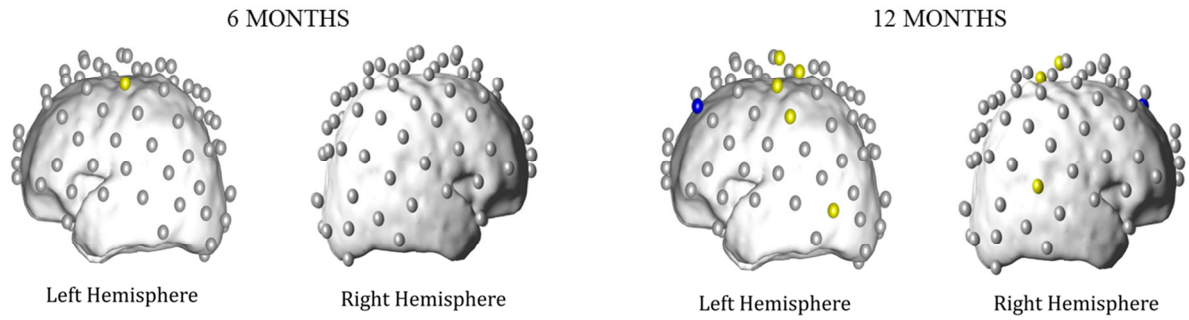




Figure 4: Cortical response to tactile stimulus (recorded in at least 50% of all infants) comparing preterm/full-term infants ages of six and 12 months (Chi-square test). Each sphere is a channel. Yellow highlights channels with frequency of activation higher than 50% of all infants within each group. Blue highlights channel with significant difference ( $\chi^2=8.56$ ;  $p<0.01$ ) between preterm and full-term infants (with lower frequency of activation for preterm infants). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).



## 5.2 Artigo original (2)\*

\* Artigo elaborado de acordo com as normas do periódico *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* - Qualis A1

**Title:** Early sensory processing in preterm-born infants: a prospective fNIRS study

### Abstract

**Background:** The impact of preterm birth on early sensory processing is unclear. We hypothesized that preterm birth impact on sensory adaptive behaviors and cortical response can explain the underlying neural mechanisms underlying.

**Method:** Participants were 26 preterm (gestational age=31.0±2.0 weeks; birth weight=1,523.8±499.2 grams) and 22 full-term born infants (gestational age=38.7±1.1 weeks; birth weight=3,181.8±314.4 grams). At six and 12 months old, the cortical response to tactile stimulation was measured using functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) and sensory adaptive behaviors using the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI).

**Results:** At both ages, total TSFI score ( $p<0.001$ ) was lower for preterm, and at 12 months, tactile ( $p=0.03$ ) and vestibular ( $p=0.04$ ) reactivity scores were also lower for preterm. Between six and 12 months, there were changes on total TSFI ( $p<0.001$ ) and tactile reactivity ( $p=0.02$ ) and it seems that male PT might be related to poor outcome on tactile reactivity. Contralateral activation in response to tactile stimulation in the primary sensorimotor cortex was less frequent ( $p<0.01$ ) for preterm-born infants at six months old. At 12 months old, the contralateral activation in premotor area was more frequent for full-term born infants ( $p<0.01$ ) while the ipsilateral activation in somatosensory associative area was more frequent ( $p=0.02$ ) for preterm-born infants.

**Conclusion:** Prematurity seems to be a risk factor for early sensory processing problems, especially on tactile reactivity. fNIRS showed to be a useful tool to be used in complement to standard behavioral assessments to further elucidate the neural activity underlying the sensory processing in preterm-born infants.

**Key-words:** preterm infant; sensory processing; tactile reactivity; near-infrared spectroscopy; functional activation.

## INTRODUCTION

Sensory processing problems manifest as atypical behaviors to sensory stimulation which interferes in daily life routines (Miller et al., 2009). In childhood, they are associated with reduced participation in play, impaired self-care, lower self-confidence and/or self-esteem, motor and language problems (Ahn, Miller, Milberger, & McIntosh, 2004; Armstrong et al., 2013). From first months of life through school age, preterm-born infants have a higher risk for sensory processing problems due to white matter injuries and unnatural environment exposure during critical period of brain development (Bröring et al., 2017; Niutanen et al., 2020). This risk can be amplified by lower gestational age at birth and male sex (Ana C. C. P. Machado et al., 2017).

As a result of white matter myelination and neural connectivity, the first year of life is critical for sensorimotor development (Gilmore et al., 2018), but few studies have investigated sensory processing and its development in preterm-born infants early in life. Using the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI), an observational standardized test (G. A. DeGangi & Greenspan, 1993), current research indicates differences between preterm-born infants and their full-term peers (Bart et al., 2011; Çelik et al., 2018; Gabis et al., 2015; Ana C. C. P. Machado et al., 2019; Pekçetin et al., 2016), with higher frequency of sensory processing problems in preterm-born infants (Cabral et al., 2016; Chorna et al., 2014; Lecuona et al., 2017). So far, the evidence about early developmental changes on sensory adaptive behaviors is scarce, and the neural activity underlying the sensory processing in preterm-born infants remain unknown.

Non-invasive neuroimaging techniques are increasingly being used to characterize the developing brain and to understand the dynamic neural processes in infants (Sharda et al., 2015). Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) uses an optical method to indirectly infer cortical activity by quantifying changes in blood oxy-hemoglobin (OxyHb) and deoxy-hemoglobin (DeoxyHb) from changes in intensity of near-infrared light (Di Lorenzo et al., 2019). Portability, movement tolerability, and safety of use, have made fNIRS particularly suitable to investigate early brain functions (Pinti et al., 2018). In developmental research, there is an exponential increase in fNIRS application to study several areas, such as social cognition, language and memory (Di Lorenzo et al., 2019). In previous studies, fNIRS showed potential to be used to study the sensorimotor cortex's response to tactile stimulus in preterm and full-term born infants, showing a more diffuse pattern for preterm-born infants in the first year of life (Oliveira et al., 2018, 2019).

In this study, we hypothesized that: (a) preterm birth has an impact on the developmental changes of the sensory adaptive behavior observed from six to 12 months old and (b) cortical response to sensory stimulation can help explain sensory adaptive behavior in preterm-born infants.

## **METHOD**

This is an observational, prospective, cohort, quantitative and analytical-descriptive study. Prior to enrollment, written informed consent was obtained from all caregivers and the recruitment occurred through personal contact. The research project was approved by the local research ethics committee, being in accordance with the convention of Helsinki II.

Cortical response and adaptive behaviors to sensory stimulation were measured at six and 12 months in preterm and full-term born infants (corrected age for preterm). Outcome measures were taken in a single session, respecting the infants' schedules and needs. We discontinued the assessment if the infant showed slightest sign of fatigue sleepiness, hunger and reduction in cooperation, and it was completed when an alert and calm state was restored. We rescheduled the measurements whenever necessary and possible.

All participants underwent a cranial ultrasound for morphological brain assessment. Infant's birth data and neonatal morbidities, for preterm infants, were extracted from medical records. We estimated the economic status with an economic segmentation tool which uses household characteristics and number of years of school to classify the local population according to an estimated monthly income (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2013).

Full-term infants (FT) were born with gestational age between 37 and 41 weeks. We recruited the preterm infants (PT) from a multidisciplinary developmental follow-up program for infants born with gestational age below 34 weeks and/or birth weight below 1500 grams. All infants were born at the same public maternity in 2013–2014. Infants with at least one of the following criteria were excluded from the study: Apgar score under seven at five minute, genetic syndromes or any malformation, congenital heart disease, hydrocephalus, any sign of cerebral palsy and major neurosensory impairment (blindness, deafness). Preterm infants with intraventricular hemorrhage grades III/IV, periventricular leukomalacia, convulsion, or severe retinopathy of prematurity (stage $\geq$ 3) were also excluded. The flow diagram of the recruited infants is represented in Figure 1.

Forty-eight infants participated in this study. Twenty-six participants were PT (10 male) with mean gestational age of  $31.0 \pm 2.0$  weeks and mean birth weight of  $1,523.8 \pm 499.2$  grams: 42.3% were very preterm (gestational age of 27.1 to 30.0 weeks); 53.8% had intraventricular hemorrhage (grades I/II); 19.2% had retinopathy of prematurity (stage <3); 15.4% had bronchopulmonary dysplasia (mild/moderate); and they spent  $12.2 \pm 24.3$  days (1.0 to 99.0) in the NICU. Twenty-two participants were FT (16 male) with mean gestational age of  $38.7 \pm 1.1$  weeks and mean birth weight of  $3,181.8 \pm 314.4$  grams.

-----Insert Figure 1-----

## **Outcome measures**

### *Test of Sensory Functions in Infants (TSFI)*

The TSFI measures sensory adaptive behaviors at four to 18 months old in five domains: reactivity to tactile deep pressure; adaptive motor responses; visual-tactile integration; ocular- motor control; and reactivity to vestibular stimulation. The test contains 24 items scored based on simple behavioral reaction (i.e., cry or grimace) or physiological response (i.e., nystagmus in response to a 360° spin). Each domain's score is obtained by adding the score for specific items. The total TSFI score is obtained by the sum of the scores for each domain. Higher scores indicate better sensory processing. Infants can be classified in terms of sensory processing as normal, at risk, or deficient (G. A. DeGangi & Greenspan, 1993).

For infants aged less than 10 months, the TSFI's psychometric qualities support the use of the total score (ranging 0–49; test-retest reliability=0.81) and the scores for tactile reactivity (ranging 0–10; test-retest reliability=0.77) and vestibular reactivity (ranging 0–12; test-retest reliability=0.26) (DeGangi & Greenspan, 1993).

The assessment was made by a single trained examiner, through simple interactions with the infants on the caregiver's lap and/or on a mat, using the original standardized materials.

### *Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS)*

A tactile stimulation block paradigm was used as fNIRS protocol. The stimulation was a passive vibrotactile stimulus (frequency of  $133 \pm 25$  Hz) produced by a standard direct-current micro motor (Coreless motor 9321 of 6mm×10mm) trapped to the examiner's left hand by an

elastic bandage. The single examiner sat to the right of the infant and administered the tactile stimulus in the infant's right palm for a period 8 seconds, followed by 20 seconds of rest repeated for 8 times (8 blocks). During the measurement, the infants were seated on their caregiver's lap watching a colorful silent infantile video (approximately 70 of distance) to reduce motion artifacts. We instructed the caregivers to interact minimally with their infant (only to calm them when necessary). The participants completed at least four valid blocks.

We performed the cortical measurements with a continuous-wave fNIRS system (NIRScout Tandem 1616, NIRx Medical Technologies, Glen Head) employing an optical probe with 30 sources (LEDs centered at 760 and 850 nm) and 28 detectors which allowed 84 source-detector combinations (channels) with distances between 1.9 and 3.9 cm. Our probe covered the whole head with a hemispherical symmetry including frontal (38 channels), temporal (22 channels), parietal (16 channels) and occipital (8 channels) lobes (see Oliveira et al., 2018). We used elastic caps with two available sizes (48 and 50 cm) to place the optodes in the infant's head following a standard approach that considered the subject's head circumference, nasion-inion, and ear-to-ear distances (Pfeifer et al., 2018).

We followed recommended practices to analyze the fNIRS' data, which include removal of channels with low signal-to-noise ratio (SNR), correction of motion artifacts and combination of oxy- and deoxy-hemoglobin. We opted to excluded the channels with SNR (mean divided by the standard deviation of the channel intensity) less than 4 (Forero et al., 2017; Novi et al., 2016, 2018; Oliveira et al., 2018, 2019). For the remaining channels, we computed the optical density then we removed motion artifacts with a hybrid method based on spline interpolation and wavelet decomposition (Di Lorenzo et al., 2019; Molavi & Dumont, 2012; Novi, Roberts, et al., 2020; Scholkmann et al., 2010). Next, to remove high noise frequency, such as heartbeat, and slow drifts, we band-pass filtered the corrected optical density between 0.001 and 0.8 Hz. After filtering, we estimated hemoglobin concentrations changes with the Modified-Beer Lambert law (Huppert et al., 2009) to obtain the hemodynamic response of each channel by block-averaging the signal of each channels from 3 seconds before to 18 seconds after the task started.

We created frequency maps that summarize the frequency that each channel was activated over the whole group to evaluate the hemodynamic response of PT and FT (Forero et al., 2017; Novi, Forero, et al., 2020; S. R. Oliveira et al., 2018, 2019). In the intra-subject level, a channel was considered as activated if it presented a characteristic hemodynamic response due to neural activity (i.e increase in OxyHb and decrease in DeoxyHb synchronized

with the period of stimulations). To verify the activation of each channel, we compared the periods of task and rest (prior to the task) with the Cohen distance statistical measure with threshold of 0.8 and -0.8 for OxyHb and DeoxyHb, respectively (Hocke et al., 2018) . To decrease the number of false positives, we opted to combine OxyHb and DeoxyHb (Caldwell et al., 2016; Kirilina et al., 2012; Tachtsidis & Scholkmann, 2016).

### **Sample size**

We estimated the power and sample size for this study using the G \* Power 3 software. Data of total TSFI score from the first 28 participants (14 PT) collected at six months were used to identify a significant difference in the total TSFI score. Assuming  $\alpha$  error of 0.05, study power of 90% and infant ratio of 1:1, the total sample to be followed from six to 12 months was estimated at 44 infants (22 PT).

### **Statistical Analysis**

We performed all statistical analyses using software JASP (version 0.10), with significance set at  $p < 0.05$ . The frequency distributions for male/female and economic status were compared between PT and FT using Chi-square test. The continuous TSFI's scores failed the Shapiro–Wilk's test and its median/interquartile ranges were compared between PT and FT using Mann–Whitney test.

To verify changes on the TSFI's scores from six to 12 months, we performed Wilcoxon paired test. When the change was significant, we performed ANOVA for repeated measures to verify the effect of preterm birth on the change of TSFI's scores. If there were differences between PT and FT for male/female and/or economic status, we performed this analysis controlling the effect of the interaction between PT/FT and confounding factor. For PT, to reduce bias, we performed ANOVA for repeated measures to verify the effect of gestational age on changes of the TSFI's scores.

Due to variable cortical activity in response to tactile stimulus in PT and FT within the first year of life, we established the cortical response by channels that showed activation in at least 50% of all participants at each age (Oliveira et al., 2018, 2019). The frequency of activation of the selected channels was compared using Chi-square test. To reduce bias, if there were significant differences between PT and FT in the TSFI score for tactile reactivity, we performed the analysis stratifying PT by intraventricular hemorrhage (yes/no).

## RESULTS

The economic status was similar ( $p=0.14$ ) for PT and FT, but the frequency of males was lower for PT ( $p=0.02$ ).

### **Adaptive behaviors to sensory stimulation**

Compared to FT, the total TSFI score was lower for PT at both ages. The scores for tactile and vestibular reactivity scores were also lower at 12 months for PT. All the TSFI's scores were more variable for PT than FT at both ages, with PT classified at risk/deficient with higher frequencies at 12 than six months (Table 1).

-----Insert Table 1-----

From six to 12 months, there was significant change on the total TSFI ( $p<0.001$ ) and tactile reactivity ( $p=0.02$ ) scores, positive and negative respectively. Because frequency of male was lower for PT, the interaction between PT/FT and male/female was controlled in the analysis to verify the effect of preterm birth on the change of total TSFI and tactile reactivity scores. There was no significant effect, but it seems that male PT may be related to poor outcome on tactile reactivity (Figure 2). For PT, the effect of gestational age on the changes of the TSFI's scores was no significant.

-----Insert Figure 2-----

### **Cortical response to tactile stimulation**

#### *At six months*

Useful measures were obtained of 27 participants (PT=16) (Figure 1) and there were no significant differences ( $p\geq 0.05$ ) for male/female, economic status and TSFI's scores between the participants and infants who did not complete the fNIRS measurement.

The frequencies of activation across the cortical regions that responded to tactile stimulation contra and ipsilaterally was variable for PT and FT. High frequencies of contralateral activation (40.0% to 60.0%) was observed in the primary sensorimotor cortex in FT, while for PT the frequencies were lower (15.4% to 33.3%). For PT, the contralateral activation was more frequent in the somatosensory associative area (47.7%). For PT and FT,



the ipsilateral activation across the cortical regions that responded to tactile stimulation was less frequent (<40.0%) than the contralateral response (Figure 3).

Recorded in at least 50% of all infants, the cortical response was observed contralateral to tactile stimulus in the primary sensorimotor cortex. There was significant difference between PT and FT, with less frequent activation for PT (Figure 4).

#### *At 12 months*

Useful measures were obtained of 23 participants (PT=11) (Figure 1) and there were no significant differences ( $p \geq 0.05$ ) for male/female frequency, economic status and TSFI's scores between them and participants who did not complete the fNIRS measurement.

As observed at six months for PT and FT, the frequency of activation in the cortical regions that responded to tactile stimulation contra and ipsilaterally was variable. For FT, high frequencies of contralateral activation (40.0% to 66.7%) were observed in the primary sensorimotor cortex and bilaterally in the premotor area. For PT, high frequencies of activation were observed bilaterally in the primary sensorimotor cortex (40.0% to 66.7%), somatosensory associative (44.5% to 70.0%) and premotor (44.5 to 45.5%) areas (Figure 3).

-----Insert Figure 3-----

The cortical response was observed contralateral to tactile stimulation in the primary sensorimotor cortex and bilaterally in the somatosensory associative and premotor areas. Because the TSFI score for tactile reactivity was lower for PT than FT, the frequencies of activation in the selected channels were compared between PT and FT with PT stratified by presence of intraventricular hemorrhage (yes/no). PT showed lower frequency of contralateral activation in the premotor area and, curiously, higher frequency of ipsilateral activation in the somatosensory associative area (Figure 4).

-----Insert Figure 4-----

## **DISCUSSION**

This is the first study to prospectively analyze the cortical response and adaptive behavior to sensory stimulation at ages of six and 12 months, comparing PT and FT. We

showed that the early sensory processing was different between PT and FT, with poor outcomes for PT. The contralateral response to tactile stimulation was less frequent for PT in the primary sensorimotor and premotor area at six and 12 months, respectively. Curiously, higher frequency of ipsilateral activation in the somatosensory associative area was observed for PT than FT. At both ages, PT and FT were different on global sensory adaptive behavior and specific differences on tactile and vestibular reactivity were observed only at 12 months. From six to 12 months, there were developmental changes on global sensory adaptive behavior and tactile reactivity, with PT classified as at risk/deficient with higher frequencies at 12 than at six months. Preterm birth had no significant effect on these changes but we identified a trend for males PT to present poor outcome on tactile reactivity.

At six months, the cortical response was contralateral to tactile stimulation in the primary sensorimotor cortex, as expected, suggesting that functional integrity of the sensory pathways through the spinal to the primary somatosensory cortex is preserved for PT and FT (Lauronen et al., 2006; Miguel et al., 2020; Slater et al., 2010; Tombini et al., 2009). After six months, this response was accompanied by bilateral activation in the somatosensory associative and premotor areas, suggesting a “maturational trend”. The sensory development, which is associated to myelination of white matter and neuronal connectivity experience-dependent, allows the integration and reciprocal communication between the primary sensorimotor cortex and higher-order associative areas (Gao et al., 2011; Gilmore et al., 2018; Pendl et al., 2017). This more specialized functioning enables the transformation of individual bits of sensory information into coherent representations; detection of redundant inter-sensory properties; and learning, representation and retrieval of conceptual knowledge (Pendl et al., 2017).

In this study, the contralateral response to tactile stimulation (left hemisphere) in the primary sensorimotor cortex and premotor area was less frequent for PT than FT at six and 12 months old, respectively. There is evidence that the left hemisphere has higher plasticity experience-dependent and its brain regions are interconnect in better integration and segregation, compared to the right hemisphere (Lin et al., 2013). In addition to lose the natural tactile/proprioceptive sensations of the intrauterine environment, the preterm-born neonates are exposed to touch/kinesthetic deprivation due to reduced parental contact and to repeated nurses’ handling, heel lances for blood collection, intubation, suctioning and placement of oro/nasogastric tubes (Lickliter, 2011). Because this sensory environment is in conflict with the sensory needs of the highly plastic and immature brain (Grubb & Thompson, 2004;

Lickliter, 2011), it might delay the natural maturation of the somatosensory pathways in the left hemisphere impairing the early processing of the tactile stimulus.

In addition, compared to FT at 12 months old, PT showed higher frequency of ipsilateral (right hemisphere) response to tactile stimulation in the somatosensory associative area. The right hemisphere develops earlier and is less subject to external stimulation than the left hemisphere (Lin et al., 2013; Ranarajah et al., 2013). There is evidence that abnormalities of cortical asymmetry might be related to male sex and/or neuropsychiatric disorders, such as autism, which is frequent in preterm-born infants (Lin et al., 2013).

Consistent with studies using TSFI (Bart et al., 2011; Cabral et al., 2015, 2016; Çelik et al., 2018; Chorna et al., 2014; Ana C. C. P. Machado et al., 2019), which is one of three observational instruments used with validity and reliability to measure early sensory processing (Eeles et al., 2013), in this study PT and FT were different in global sensory adaptive behavior and tactile/vestibular reactivity within the first year of life. Our differential was the measurement of the sensory adaptive behavior at six and 12 months old, and not at a single-age or range-of-age. While difference on global sensory adaptive behavior was observed at both ages, difference on tactile and vestibular reactivity were observed only at 12 months, with higher frequencies of sensory processing problems for PT at 12 than six months old. For this reason, we suggest that TSFI scores for tactile and vestibular reactivity should not be used for diagnostic decisions before the age of six months. For infants with sensory problems, the TSFI is indicated from 10 months old (DeGangi & Greenspan, 1993).

From six to 12 months old, there were developmental changes on global sensory adaptive behavior and tactile reactivity. The change on global sensory adaptive behavior was positive while the change on tactile reactivity was negative, indicating, respectively, better and poorer outcomes at 12 months old. Preterm birth had no significant effect on these changes, but it seems that male sex in PT might be related to poor outcome on tactile reactivity at 12 months old. There is evidence of male as risk for sensory processing problems in preterm-born infants and, as discussed above, for abnormalities of cortical asymmetry (Eeles et al., 2013; Lin et al., 2013; Wickremasinghe et al., 2013). Prospective studies with large cohort are necessary to explore the impact of male/female on the early processing of tactile sensations in preterm-born infants.

The findings discussed above shows that preterm birth has an impact on the early sensory processing and it seems that poorer outcomes at six than 12 months might be related to the interaction with preterm birth and male sex, but future studies are necessary to confirm

this hypothesis. Due to more specialized cortical response to tactile stimulation at 12 than at six months old, it seems that signs of tactile reactivity problems are more suitable and difficult to measure using the TSFI at six than at 12 months old. The cortical response contralateral to tactile stimulation is more immature and less homogeneous for PT and this evidence might explain the early neural activity underlying the early signs of tactile reactivity problems in preterm-born infants.

Caution is required to interpret these findings. The first limitations of this study are the loss of initial recruited infants from the follow-up, no-randomized sample and no blinded-examination of PT and FT. However, the confounding factors were statistically controlled and there was no evidence of selective drop-out. It is noteworthy that PT participated in a structured follow-up with periodic orientations on child development, which may have contributed to minimize differences between PT and FT.

## **CONCLUSION**

Our main results suggest that prematurity is a risk factor for early sensory processing problems, especially on tactile reactivity. It is important to complement standard behavioral assessments with non-invasive neuroimaging techniques, to further elucidate the neural mechanisms underlying sensory problems in preterm-born infants. fNIRS showed to be an useful tool to be used to investigate the early sensory processing.

## REFERENCES

- Ahn, R. R., Miller, L. J., Milberger, S., & McIntosh, D. N. (2004). *Prevalence of Parents' Perceptions of Sensory Processing Disorders Among Kindergarten Children*. 287–293.
- Ahn, R. R., Miller, L. J., Milberger, S., & McIntosh, D. N. (2004). Prevalence of parents' perceptions of sensory processing disorders among kindergarten children. *American Journal of Occupational Therapy*, 58(3), 287–293. <https://doi.org/10.5014/ajot.58.3.287>
- Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Rivkin, M. J., Vajapeyam, S., Mulkern, R. V., Warfield, S. K., Huppi, P. S., Butler, S. C., Conneman, N., Fischer, C., & Eichenwald, E. C. (2004). Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics*, 113(4 I), 846–857. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.846>
- Armstrong, D. C., Redman-Bentley, D., & Wardell, M. (2013). Differences in function among children with sensory processing disorders, physical disabilities, and typical development. *Pediatric Physical Therapy*, 25(3), 315–321. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182980cd4>
- Arpi, E., & Ferrari, F. (2013). Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: A review of the recent literature. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(9), 788–796. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12142>
- Ayres, A.J., Robbins, J. (2005). *Sensory Integration and the Child: Understanding Hidden Sensory Challenges*. Western Psychological Services.
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges*. Western Psychological Services.
- Bart, O., Shayevits, S., Gabis, L. V., & Morag, I. (2011). Prediction of participation and sensory modulation of late preterm infants at 12 months: A prospective study. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2732–2738. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.037>
- Blanche, E. I., Chang, M. C., Gutiérrez, J., & Gunter, J. S. (2016). Effectiveness of a Sensory-Enriched Early Intervention Group Program for Children With Developmental Disabilities. *American Journal of Occupational Therapy*, 70(5), 7005220010p1-8.
- Brazilian Association of Research Companies (ABEP). (2013). *Brazilian Economic Classification Criteria*. <http://www.abep.org/criterio-brasil>
- Bröring, T., Königs, M., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Brugman, A., & Oosterlaan, J. (2018). Sensory processing difficulties in school-age children born very preterm: An exploratory study. *Early Human Development*, 117(December 2017), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.12.003>
- Bröring, T., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Jansma, E. P., & Oosterlaan, J. (2017). Sensory modulation in preterm children: Theoretical perspective and systematic review. *PLoS ONE*, 12(2), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170828>

- Bundy, A. C., Lane, S. J., & Murray, E. A. (Eds.). (2002). *Sensory Integration: theory and practice* (2<sup>a</sup>). Davis Company.
- Cabral, T. I., da Silva, L. G. P., Martinez, C. M. S., & Tudella, E. (2016). Analysis of sensory processing in preterm infants. *Early Human Development, 103*, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.06.010>
- Cabral, T. I., da Silva, L. G. P., Tudella, E., & Simões Martinez, C. M. (2015). Motor development and sensory processing: A comparative study between preterm and term infants. *Research in Developmental Disabilities, 36*, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.09.018>
- Caldwell, M., Scholkmann, F., Wolf, U., Wolf, M., Elwell, C., & Tachtsidis, I. (2016). Modelling confounding effects from extracerebral contamination and systemic factors on functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage, 143*, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.058>
- Casavant, S. G., Cong, X., Fitch, R. H., Moore, J., Rosenkrantz, T., & Starkweather, A. (2019). Allostatic Load and Biomarkers of Stress in the Preterm Infant: An Integrative Review. *Biological Research for Nursing, 21*(2), 210–223. <https://doi.org/10.1177/1099800418824415>
- Çelik, H. İ., Elbasan, B., Gucuyener, K., Kayihan, H., & Huri, M. (2018). An investigation of sensory processing skill in preterm and term infants. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 29*(2), 31–36. <https://doi.org/10.21653/tjpr.343255>
- Chang, Y. S., Gratiot, M., Owen, J. P., Brandes-Aitken, A., Desai, S. S., Hill, S. S., Arnett, A. B., Harris, J., Marco, E. J., & Mukherjee, P. (2016). White matter microstructure is associated with auditory and tactile processing in children with and without sensory processing disorder. *Frontiers in Neuroanatomy, 9*(JAN2016), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00169>
- Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities. *The American Journal of EEG Technology, 25*, 83–92.
- Chorna, O., Solomon, J. E., Slaughter, J. C., Stark, A. R., & Maitre, N. L. (2014). Abnormal sensory reactivity in preterm infants during the first year correlates with adverse neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition, 99*(6), F475–F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306486>
- Chugani, H. T., & Phelps, M. E. (1986). Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science, 231*(4740), 840–843. <https://doi.org/10.1126/science.3945811>
- Critz, C., Blake, K., & Nogueira, E. (2015). Sensory Processing Challenges in Children. *Journal for Nurse Practitioners, 11*(7), 710–716. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2015.04.016>

- Crozier, S. C., Goodson, J. Z., Mackay, M. L., Synnes, A. R., Grunau, R. E., Miller, S. P., & Zwicker, J. G. (2016). Sensory processing patterns in children born very preterm. *American Journal of Occupational Therapy, 70*(1).  
<https://doi.org/10.5014/ajot.2016.018747>
- Davies, P. L., Chang, W. P., & Gavin, W. J. (2009). Maturation of sensory gating performance in children with and without sensory processing disorders. *International Journal of Psychophysiology, 72*(2), 187–197.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.12.007>
- DeGangi, G. A., Breinbauer, C., Roosevelt, J. D., Porges, S., & Greenspan, S. (2000). Prediction of childhood problems at three years in children experiencing disorders of regulation during infancy. *Infant Mental Health Journal, 21*(3), 156–175.  
[https://doi.org/10.1002/1097-0355\(200007\)21:3<156::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0355(200007)21:3<156::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-D)
- DeGangi, G. A., & Greenspan, S. I. (1993). *Test of Sensory Functions in Infants (2<sup>a</sup>)*. Western Psychological Services.
- DeGangi, G., & Greenspan, S. I. (1993). *Test of Sensory Functions in Infants (2<sup>a</sup>)*. Western Psychological Services.
- Di Lorenzo, R., Pirazzoli, L., Blasi, A., Bulgarelli, C., Hakuno, Y., Minagawa, Y., & Brigadoi, S. (2019). Recommendations for motion correction of infant fNIRS data applicable to multiple data sets and acquisition systems. *NeuroImage, 200*(June), 511–527. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.056>
- Eeles, A. L., Anderson, P. J., Brown, N. C., Lee, K. J., Boyd, R. N., Spittle, A. J., & Doyle, L. W. (2013). Sensory profiles of children born <30weeks' gestation at 2years of age and their environmental and biological predictors. *Early Human Development, 89*(9), 727–732. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.05.005>
- Eeles, A. L., Spittle, A. J., Anderson, P. J., Brown, N., Lee, K. J., Boyd, R. N., & Doyle, L. W. (2013). Assessments of sensory processing in infants: a systematic review. *DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY, 55*, 314–326.
- Evensen, K. A. I., Ustad, T., Tikanmäki, M., Haaramo, P., & Kajantie, E. (2020). Long-term motor outcomes of very preterm and/or very low birth weight individuals without cerebral palsy: A review of the current evidence. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 25*(3), 101116. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101116>
- Forero, E. J., Novi, S. L., Avelar, W. M., Anjos, C. A., Menko, J. G., Forti, R. M., Oliveira, V. R., Cendes, F., Covolan, R. J. M., & Mesquita, R. C. (2017). Use of near-infrared spectroscopy to probe occlusion severity in patients diagnosed with carotid atherosclerotic disease. *Medical Research Archives, 5*(6).  
<https://doi.org/10.18103/mra.v5i6.1240>
- Gabis, L. V., Hacham-Pilosof, K., Yosef, O. B., Rabinovitz, G., Leshem, G., Shilon-Hadass, A., Biran, Y., Reichman, B., Kuint, J., & Bart, O. (2015). The influence of a multisensory intervention for preterm infants provided by parents, on developmental abilities and on parental stress levels. *Journal of Child Neurology, 30*(7), 896–903.  
<https://doi.org/10.1177/0883073814549242>

- Gao, W., Alcauter, S., Smith, J. K., Gilmore, J. H., & Lin, W. (2015). Development of human brain cortical network architecture during infancy. *Brain Structure and Function*, *220*(2), 1173–1186. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0710-3>
- Gao, W., Gilmore, J. H., Giovanello, K. S., Smith, J. K., Shen, D., Zhu, H., & Lin, W. (2011). Temporal and spatial evolution of brain network topology during the first two years of life. *PLoS ONE*, *6*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025278>
- Gervain, J., Mehler, J., Werker, J. F., Nelson, C. A., Csibra, G., Lloyd-Fox, S., Shukla, M., & Aslin, R. N. (2011). Near-infrared spectroscopy: A report from the McDonnell infant methodology consortium. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *1*(1), 22–46. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.004>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Gilmore, J. H., Shi, F., Woolson, S. L., Knickmeyer, R. C., Short, S. J., Lin, W., Zhu, H., Hamer, R. M., Styner, M., & Shen, D. (2012). Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *Cerebral Cortex*, *22*(11), 2478–2485. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr327>
- Glass, P. (1999). O recém-nascido vulnerável e o ambiente na unidade de tratamento intensivo neonatal. In G. B. Avery, M. A. Flechtcher, & M. G. MacDonald (Eds.), *Neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido* (4<sup>a</sup>, pp. 79–96). Medsi.
- Graven, S. N., & Browne, J. V. (2008). Sensory Development in the Fetus , Neonate , and Infant : Introduction and Overview. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, *8*(4), 169–172. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2008.10.007>
- Graziano, R. M., & Leone, C. R. (2005). Frequent ophthalmologic problems and visual development of preterm newborn infants. *Jornal de Pediatria*, *81*(1 SUPPL. 1), 95–100. <https://doi.org/10.2223/1308>
- Grubb, M. S., & Thompson, I. D. (2004). The influence of early experience on the development of sensory systems. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*, 503–512. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.06.006>
- Hespos, S. J., Ferry, A. L., Cannistraci, C. J., Gore, J., & Park, S. (2010). Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants. In A. W. Roe (Ed.), *Imaging the Brain with Optical Methods* (pp. 159–176). Springer.
- Hespos, Susan J, Ferry, A. L., Cannistraci, C. J., Gore, J., & Park, S. (2009). *Using Optical Imaging to Investigate Functional Cortical Activity in Human Infants*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0452-2>
- Hocke, L. M., Oni, I. K., Duszynski, C. C., Corrigan, A. V., Frederick, B. de B., & Dunn, J. F. (2018). Automated processing of fNIRS data-A visual guide to the pitfalls and consequences. *Algorithms*, *11*(5), 1–25. <https://doi.org/10.3390/a11050067>



- Huppert, T. J., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2009). HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*, *48*(10). <https://doi.org/10.1364/AO.48.00D280>
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, *21*(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Jaegermann, N., & Klein, P. S. (2010). Enhancing mothers' interactions with toddlers who have sensory-processing disorders. *Infant Mental Health Journal*, *31*(3), 291–311. <https://doi.org/10.1002/imhj.20257>
- Jirikowic, T. L., Engel, J. M., & Deitz, J. C. (1997). The Test of Sensory Functions in Infants: Test-Retest Reliability for Infants With Developmental Delays Tracy. *The American Journal of Occupational Therapy*, *15*(9), 733–738.
- Kirilina, E., Jelzow, A., Heine, A., Niessing, M., Wabnitz, H., Brühl, R., Ittermann, B., Jacobs, A. M., & Tachtsidis, I. (2012). The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, *61*(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.074>
- Klem, G. H., & Al, E. (1999). The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *52*, 3–6.
- Kolb, B., Harker, A., & Gibb, R. (2017). Principles of plasticity in the developing brain. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *59*(12), 1218–1223. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13546>
- Kong, M., & Moreno, M. A. (2018). Sensory Processing in Children. *JAMA Pediatrics*, *172*(12), 1208. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3774>
- Kropf, E., Syan, S. K., Minuzzi, L., & Frey, B. N. (2019). From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. *Brazilian Journal of Psychiatry (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *41*(3), 261–269. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0183>
- Lauronen, L., Nevalainen, P., Wikström, H., Parkkonen, L., Okada, Y., & Pihko, E. (2006). *Immaturity of somatosensory cortical processing in human newborns*. *33*, 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.041>
- Lecuona, E., Van Jaarsveld, A., Raubenheimer, J., & Van Heerden, R. (2017). Sensory integration intervention and the development of the premature infant: A controlled trial. *South African Medical Journal*, *107*(11), 976–982. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i11.12393>
- Lee, S., Kruglikov, I., Huang, Z. J., Fishell, G., & Rudy, B. (2013). A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, *16*(11), 1662–1670. <https://doi.org/10.1038/nn.3544.A>

- Leijser, L. M., de Vries, L. S., & Cowan, F. M. (2006). Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Human Development*, *82*(12), 827–835. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.09.018>
- Lickliter, R. (2011). The Integrated Development of Sensory Organization. *Clinics in Perinatology*, *38*(4), 591–603. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.08.007>
- Lin, P. Y., Roche-Labarbe, N., Dehaes, M., Fenoglio, A., Grant, P. E., & Franceschini, M. A. (2013). Regional and hemispheric asymmetries of cerebral hemodynamic and oxygen metabolism in newborns. *Cerebral Cortex*, *23*(2), 339–348. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs023>
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., & Elwell, C. E. (2010). Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(3), 269–284. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.008>
- Macaluso, E. (2006). Multisensory processing in sensory-specific cortical areas. *Neuroscientist*, *12*(4), 327–338. <https://doi.org/10.1177/1073858406287908>
- Machado, A. C. C. P., Oliveira, S. R., & Magalhães, L. C. (2018). Desenvolvimento da integração sensorial. In D. M. Miranda & L. F. Malloy-Diniz (Eds.), *O pré-escolar* (pp. 191–211). Hogrefe CETEPP.
- Machado, Ana C. C. P., Magalhães, L. C., Oliveira, S. R., & Bouzada, M. C. F. (2019). Is sensory processing associated with prematurity, motor and cognitive development at 12 months of age? *Early Human Development*, *139*(February), 104852. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104852>
- Machado, Ana C. C. P., Oliveira, S. R., Magalhães, L. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2017). Sensory processing during childhood in preterm infants: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, *35*(1), 92–101. <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2017;35;1;00008>
- Maitre, N. L., Key, A. P., Chorna, O. D., Slaughter, J. C., Matusz, P. J., Wallace, M. T., & Murray, M. M. (2017). The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current Biology*, *27*(7), 1048–1054. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.036>
- May-Benson, T. A., & Koomar, J. A. (2010). Systematic review of the research evidence examining the effectiveness of interventions using a sensory integrative approach for children. *American Journal of Occupational Therapy*, *64*(3), 403–414. <https://doi.org/10.5014/ajot.2010.09071>
- Miguel, H. O., Gonçalves, Ó. F., & Sampaio, A. (2020). Behavioral response to tactile stimuli relates to brain response to affective touch in 12-month-old infants. *Developmental Psychobiology*, *62*(1), 107–115. <https://doi.org/10.1002/dev.21891>
- Miller, L. J., Nielsen, D. M., Schoen, S. A., & Brett-Green, B. A. (2009). Perspectives on sensory processing disorder: A call for translational research. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *3*(SEP), 1–12. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.022.2009>

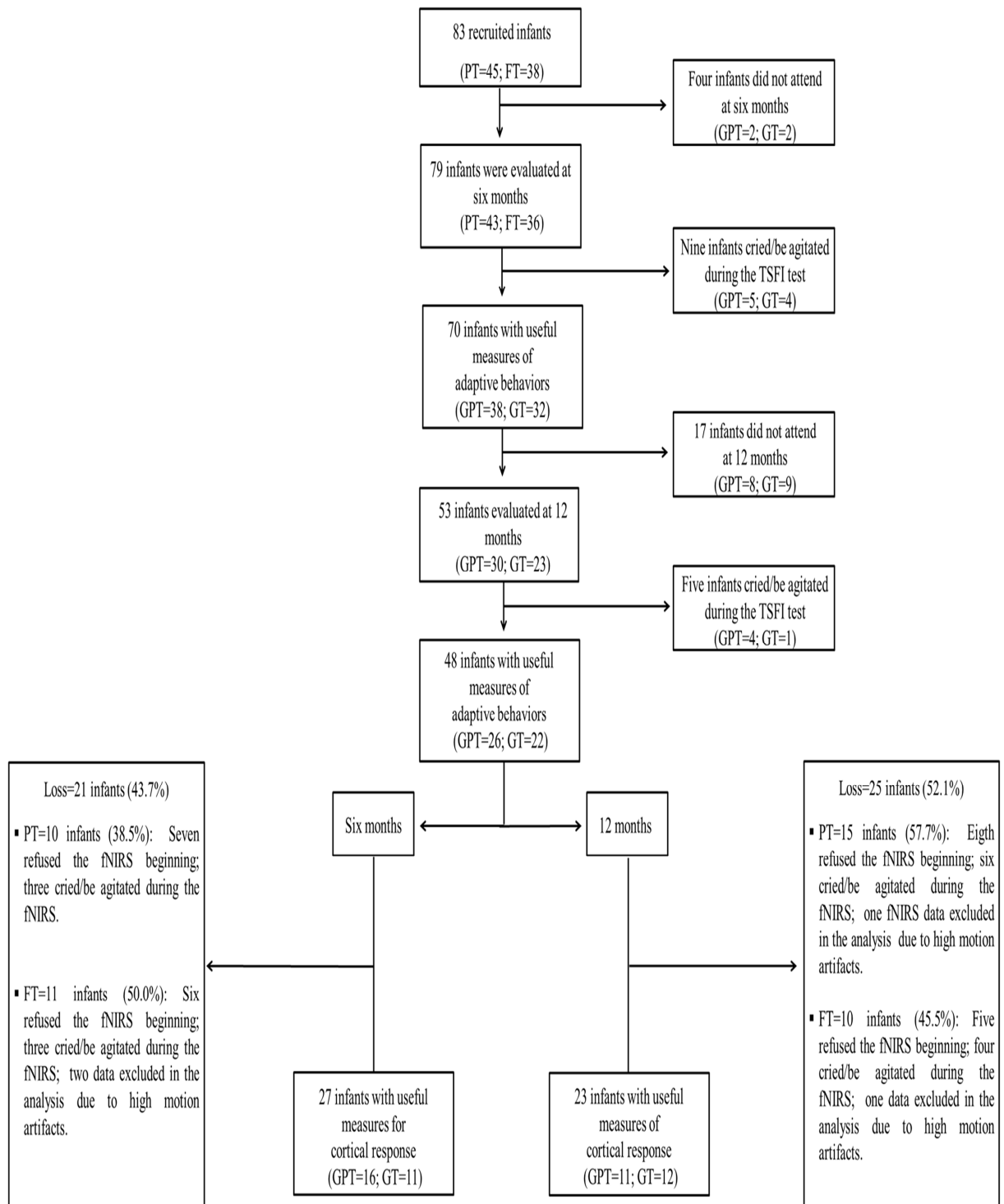
- Mitchell, A. W., Moore, E. M., Roberts, E. J., Hachtel, K. W., & Brown, M. S. (2015). Sensory Processing Disorder in children ages Birth-3 Years Born Prematurely: A Systematic Review. *American Journal of Occupational Therapy*, *69*(1), 6901220030p1-6901220030p11.
- Molavi, B., & Dumont, G. A. (2012). Wavelet-based motion artifact removal for functional near-infrared spectroscopy. *Physiological Measurement*, *33*(2), 259–270.
- Mukerji, A., Shah, V., & Shah, P. S. (2015). Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics*, *136*(6), 1132–1143. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0944>
- Nevalainen, P., Pihko, E., Metsäranta, M., Andersson, S., Autti, T., & Lauronen, L. (2008). Does very premature birth affect the functioning of the somatosensory cortex? - A magnetoencephalography study. *International Journal of Psychophysiology*, *68*(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.10.014>
- Niutanen, U., Harra, T., Lano, A., & Metsäranta, M. (2020). Systematic review of sensory processing in preterm children reveals abnormal sensory modulation, somatosensory processing and sensory-based motor processing. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *109*(1), 45–55. <https://doi.org/10.1111/apa.14953>
- Novak, C. M., Ozen, M., & Burd, I. (2018). Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clinics in Perinatology*, *45*(2), 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
- Novi Junior, S. L., Rocha, W. A. A., Carvalho, A. C., Scavariello, G. H., Forti, R. M., Soto, A. F. G., Oliveira, V. R., Yasuda, C. L., & Mesquita, R. C. (2018). Desenvolvimento de Novos Métodos para Investigação do Cérebro durante o Estado de Repouso. *Revista Brasileira de Física Médica*, *11*(3), 33. <https://doi.org/10.29384/rbfm.2017.v11.n3.p33>
- Novi, S. L., Forero, E. J., Silva, J. A. I. R., Souza, N. G. S. R., Martins, G. G., Quiroga, A., Wu, S., & Mesquita, R. C. (2020). Integration of Spatial Information Increases Reproducibility in Functional Near-Infrared Spectroscopy. *14*(July), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00746>
- Novi, S. L., Roberts, E., Spagnuolo, D., Spilsbury, B. M., Price, D. C., Imbalzano, C. A., Forero, E., Yodh, A. G., Tellis, G. M., Tellis, C. M., & Mesquita, R. C. (2020). Functional near-infrared spectroscopy for speech protocols: characterization of motion artifacts and guidelines for improving data analysis. *Neurophotonics*, *7*(01), 1. <https://doi.org/10.1117/1.nph.7.1.015001>
- Novi, S. L., Rodrigues, R. B. M. L., & Mesquita, R. C. (2016). Resting state connectivity patterns with near-infrared spectroscopy data of the whole head. *Biomedical Optics Express*, *7*(7), 2524. <https://doi.org/10.1364/boe.7.002524>
- Oliveira, S. R. D., MacHado, A. C. C. D. P., Miranda, D. M. D., Campos, F. D. S., Ribeiro, C. O., Magalhães, L. D. C., & Bouzada, M. C. F. (2015). Near-infrared spectroscopy as an auxiliary tool in the study of child development. *Revista Paulista de Pediatria*, *33*(2). <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.003>

- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J. D., Moraes, P. H. P., Nahin, M. J. S., Magalhães, L. C., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2018). Association between hemodynamic activity and motor performance in six-month-old full-term and preterm infants: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neurophotonics*, 5(1). <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.1.011016>
- Oliveira, S. R., Machado, A. C. C. P., Paula, J. J., Novi, S. L., Mesquita, R. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2019). *Changes of functional response in sensorimotor cortex of preterm and full-term infants during the first year: An fNIRS study*. 133, 23–28.
- Owen, J. P., Marco, E. J., Desai, S., Fourie, E., Harris, J., Hill, S. S., Arnett, A. B., & Mukherjee, P. (2013). Abnormal white matter microstructure in children with sensory processing disorders. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 844–853. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.009>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529–534. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80282-0)
- Parham, L. D., & Mailloux, Z. (2005). Sensory Integration. In J. Case-Smith (Ed.), *Occupational Therapy for Children* (3<sup>a</sup>, pp. 356–411).
- Pekçetin, S., Akı, E., Üstünyurt, Z., & Kayihan, H. (2016). The efficiency of sensory integration interventions in preterm infants. *Perceptual and Motor Skills*, 123(2), 411–423. <https://doi.org/10.1177/0031512516662895>
- Pendl, S. L., Salzwedel, A. P., Goldman, B. D., Barrett, L. F., Lin, W., Gilmore, J. H., & Gao, W. (2017). Emergence of a hierarchical brain during infancy reflected by stepwise functional connectivity. *Human Brain Mapping*, 38(5), 2666–2682. <https://doi.org/10.1002/hbm.23552>
- Pfeifer, M. D., Scholkmann, F., & Labruyère, R. (2018). *Signal Processing in Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Methodological Differences Lead to Different Statistical Results*. 11(January), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00641>
- Pinti, P., Tachtsidis, I., Hamilton, A., Hirsch, J., Aichelburg, C., Gilbert, S., & Burgess, P. W. (2018). The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1464, 5–29. <https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- Rahkonen, P., Lano, A., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Räikkönen, K., Vanhatalo, S., Autti, T., Valanne, L., Andersson, S., & Metsäranta, M. (2015). Atypical sensory processing is common in extremely low gestational age children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 104(5), 522–528. <https://doi.org/10.1111/apa.12911>
- Ranarajah, t N., Rifkin-Graboi, A., Fortier, M. V., Chong, Y. S., Kwek, K., Saw, S. M., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Meaney, M. J., & Qiu, A. (2013). Structural connectivity asymmetry in the neonatal brain. *NeuroImage*, 75, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.052>

- Roberts, T., Stagnitti, K., Brown, T., & Bhojti, A. (2018). Relationship between sensory processing and pretend play in typically developing children. *American Journal of Occupational Therapy*, *72*(1), 1–8. <https://doi.org/10.5014/ajot.2018.027623>
- Roley, S. S., Mailloux, Z., Miller-Kuhaneck, H., & Glennon, T. (2007). Understanding Ayres Sensory Integration®. *OT Practice*, *12*(17).
- Ryckman, J., Hilton, C., Rogers, C., & Pineda, R. (2017). Sensory processing disorder in preterm infants during early childhood and relationships to early neurobehavior. *Early Human Development*, *113*(June), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.07.012>
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*, *371*(9608), 261–269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Scholkmann, F., Spichtig, S., Muehlemann, T., & Wol, M. (2010). How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation'. *Physiological Measurement*, *31*(5), 649–62.
- Sharda, M., Foster, N. E. V., & Hyde, K. L. (2015). Imaging brain development: Benefiting from individual variability. *Journal of Experimental Neuroscience*, *2015*, 11–18. <https://doi.org/10.4137/JEn.s32734>
- Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, *52*(2), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.253>
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., & Inder, T. (2011). NICU Stress Is Associated with Brain Development in Preterm Infants. *Ann Neurol*, *70*(4), 541–549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>.NICU
- Tachtsidis, I., & Scholkmann, F. (2016). False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. *Neurophotonics*, *3*(3), 031405. <https://doi.org/10.1117/1.nph.3.3.031405>
- Thompson, R. A., & Nelson, C. A. (2001). Developmental science and the media: Early brain development. *American Psychologist*, *56*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.56.1.5>
- Tombini, M., Pasqualetti, P., Rizzo, C., Zappasodi, F., Dinatale, A., Seminara, M., Ercolani, M., Rossini, P. M., & Agostino, R. (2009). Extruterine maturation of somatosensory pathways in preterm infants: A somatosensory evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, *120*(4), 783–789. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.12.032>
- Vanderwert, R. E., & Nelson, C. A. (2014). The use of near-infrared spectroscopy in the study of typical and atypical development. *NeuroImage*, *85*, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.009>

- Vanhatalo, S., & Lauronen, L. (2006). Neonatal SEP - Back to bedside with basic science. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(6), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.07.009>
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology*, 8(1), 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Walbam, K. M. (2014). The Relevance of Sensory Processing Disorder to Social Work Practice: An Interdisciplinary Approach. *Child and Adolescent Social Work Journal*, 31(1), 61–70. <https://doi.org/10.1007/s10560-013-0308-2>
- Wickremasinghe, A. C., Rogers, E. E., Johnson, B. C., Shen, A., Barkovich, A. J., & Marco, E. J. (2013). Children born prematurely have atypical sensory profiles. *Journal of Perinatology*, 33(8), 631–635.
- Zimmer, M., & Desch, L. (2012). Sensory integration therapies for children with developmental and behavioral disorders. *Pediatrics*, 129(6), 1186–1189. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0876>

Figure 1: Flow diagram of the recruited infants born at the same public maternity in 2013–2014



Note: (PT) Preterm infants; (FT) Full-term infants; (TSFI) Test of Sensory Functions in Infants; (fNIRS) functional Near-Infrared Spectroscopy.

Table 1: Sensory adaptive behaviors prospectively measured at ages of six and 12 months with the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI) comparing preterm and full-term infants (Mann-Whitney test)

TSFI scores		26 preterm infants		22 full-term infants	
		Six months	12 months	Six months	12 months
Total	Median [IQR]	45.0 (4.5)**	47.0 (2.3)**	47.0 (2.3)	49.0 (2.0)
	Normal	26 (100.0%)	23 (88.5%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)
	At risk/deficient	0 (0.0%)	3 (11.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tactile reactivity	Median [IQR]	10.0 (1.0)	10.0 (1.0)*	10.0 (0.0)	10.0 (0.0)
	Normal	26 (100.0%)	21 (80.8%)	22 (100.0%)	21 (95.5%)
	At risk/deficient	0 (0.0%)	5 (19.2%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)
Vestibular reactivity	Median [IQR]	10.5 (2.0)	12.0 (2.0)*	12.0 (2.0)	12.0 (0.0)
	Normal	25 (96.2%)	19 (65.4%)	21 (95.5%)	22 (100.0%)
	At risk/deficient	1 (3.8%)	9 (34.6%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)

Note: [IQR] Interquartile range; (N) Number of participants.

\*\* p<0.01; \* p<0.05



Figure 2: The effect of preterm birth, controlled for male/female sex, on the changes of sensory adaptive behaviors measured with the Test of Sensory Functions in Infants (TSFI) for preterm and full-term infants (ANOVA for repeated measures)

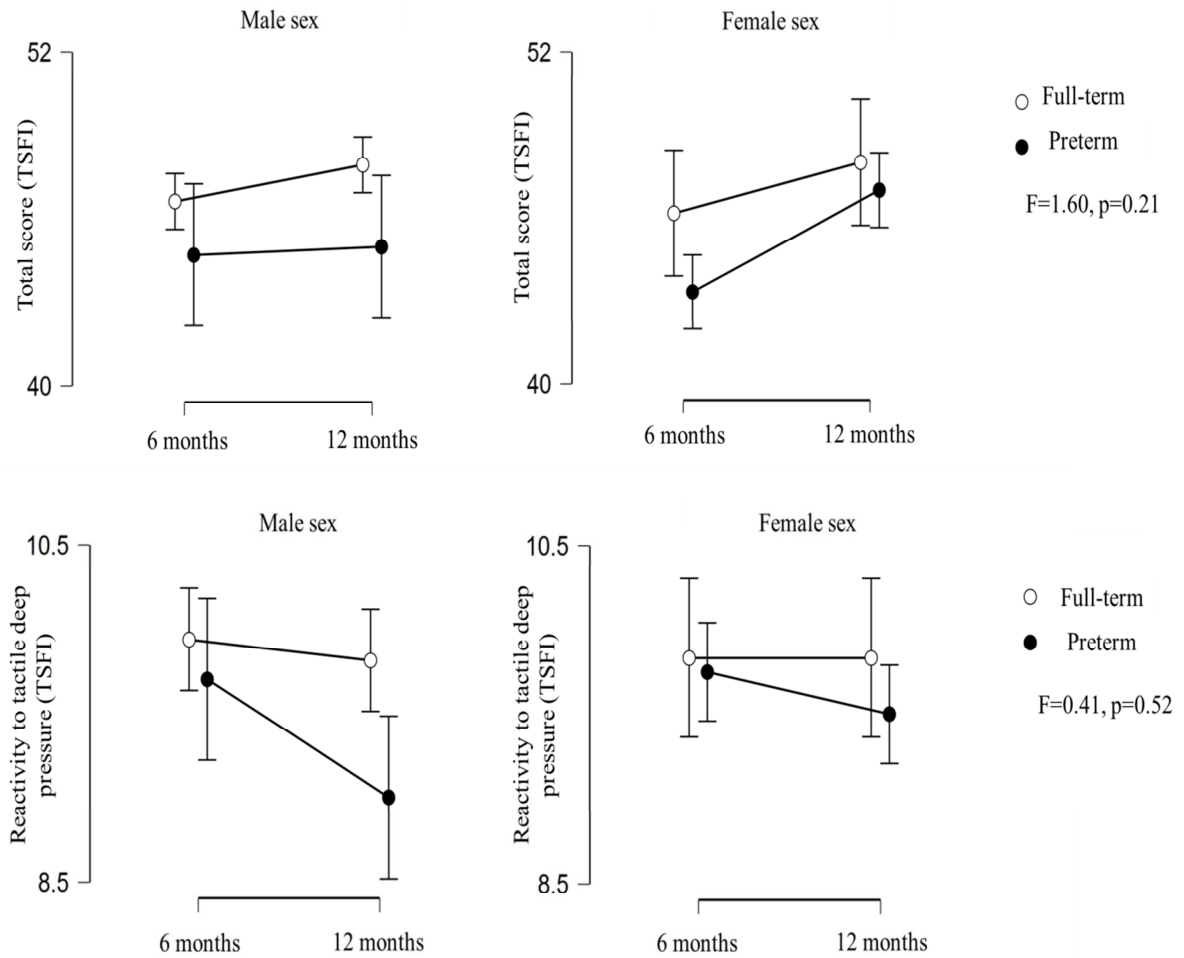


Figure 3: Frequency of cortical activation in response to tactile stimulus measured by functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) at ages of six and 12 months in preterm/full-term infants. The frequency that each cortical region was activated across the population is indicated by the color bar

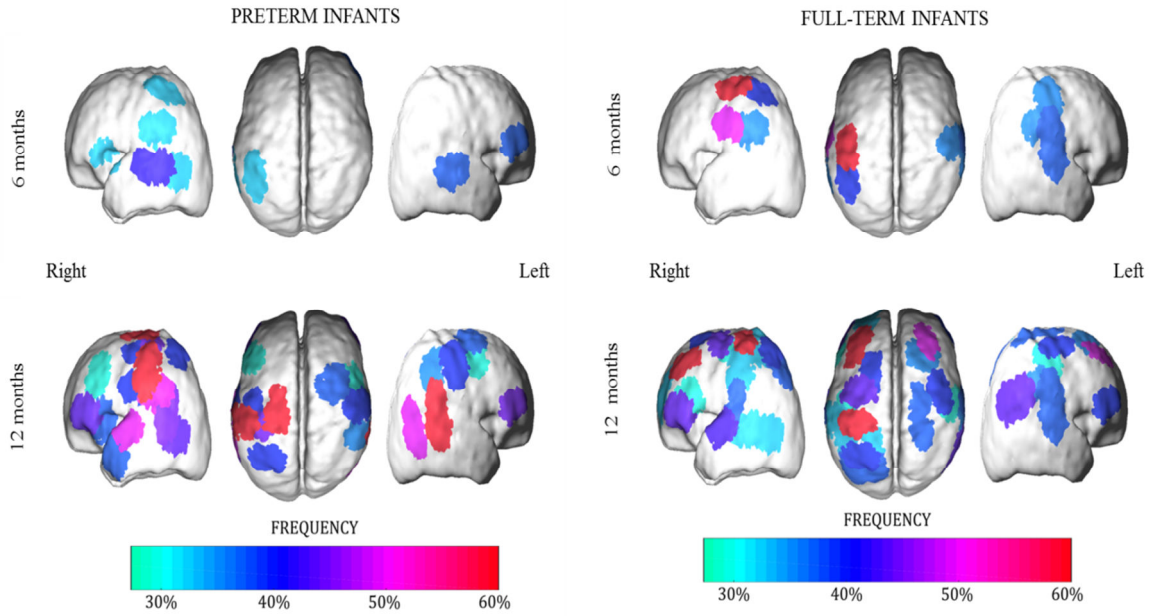
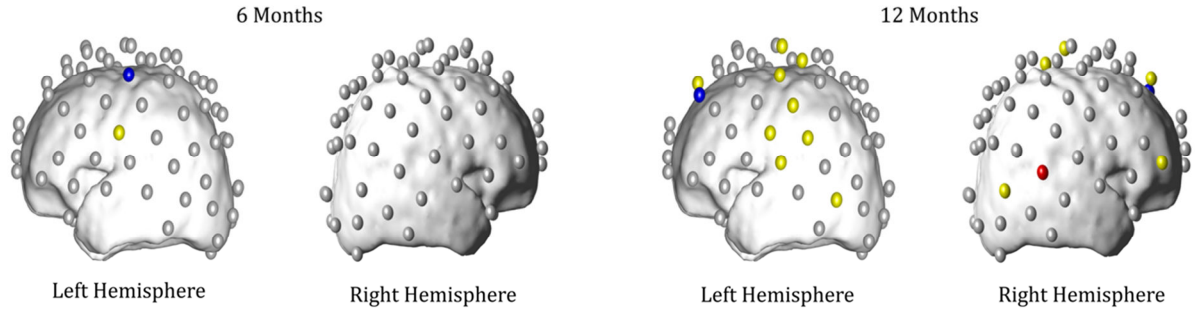


Figure 4: Cortical response to tactile stimulus comparing preterm and full-term infants at ages of six and 12 months (Chi-square test). Each sphere is a channel. Yellow highlights channels with frequency of activation  $\geq 50\%$  of all infants. Blue highlights channels with lower frequency of activation for preterm infants than full-term infants ( $p < 0.01$ ). Red highlights channels with higher frequency of activation for preterm infants ( $p = 0.02$ ) (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Poucos estudos sobre o impacto do nascimento pré-termo no processamento sensorial precoce foram publicados nos últimos 15 anos e as evidências são fundamentadas apenas no comportamento sensorial adaptativo observado em idade única ou em faixa de idade. Até o momento, não é de nosso conhecimento estudos prospectivos sobre o efeito da prematuridade no processamento sensorial precoce, combinando medidas de resposta cortical e comportamento sensorial adaptativo nas idades de seis e 12 meses.

Nossos principais resultados indicam impacto negativo da prematuridade no processamento sensorial precoce. Durante o primeiro ano de vida, lactentes nascidos pré-termo e a termo apresentaram resultados diferentes no comportamento sensorial adaptativo, especialmente na reatividade tátil. Os sinais de problemas de processamento sensorial em lactentes nascidos pré-termo parecem sutis e difíceis de serem medidos antes dos seis meses. De seis a 12 meses, a mudança negativa observada na reatividade tátil parece estar associada a crianças que nasceram pré-termo e do sexo masculino, mas novos estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

Os resultados também revelaram que a resposta cortical contralateral à estimulação tátil pode ser mais imatura e menos homogênea em lactentes nascidos pré-termo do que em lactentes a termo, possivelmente explicando os resultados mais baixos e variáveis para reatividade tátil em lactentes nascidos pré-termo. O uso de técnicas de neuroimagem não invasivas, associado à avaliação padronizada do comportamento sensorial adaptativo, pode trazer importantes informações sobre a atividade neural subjacente ao processamento sensorial precoce em lactentes nascidos pré-termo.

Mesmo reconhecendo as dificuldades deste tipo de estudo, como perda de seguimento por ausência não justificada do lactente nos horários agendados e intercorrências durante o registro da resposta cortical com *fNIRS*, é importante frisar que acompanhamentos de grandes coortes são necessários para acrescentar mais robustez às nossas hipóteses e também investigar a prevalência, persistência e potenciais sequelas dos problemas de processamento na prematuridade. É preciso atentar para a inclusão da avaliação do processamento sensorial no seguimento do desenvolvimento da criança nascida pré-termo e, caso alterações sejam detectadas, para o encaminhamento para intervenção clínica específica.

## APÊNDICE

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido<sup>1</sup>

Eu, **SUELEN ROSA DE OLIVEIRA**, Doutoranda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, estou desenvolvendo a pesquisa: “*Espectroscopia no infravermelho próximo na predição do neurodesenvolvimento de prematuros aos 6 e 12 meses de idade corrigida*” que tem orientação da professora Dra. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana e como co-orientadora Profa. Dra. Débora Marques de Miranda. Essa pesquisa tem o objetivo de avaliar a relação entre a função hemodinâmica cerebral e o neurodesenvolvimento de crianças nascidas prematuras e a termo, aos 6 e 12 meses de idade corrigida. Acreditamos que ela será importante para aprofundar os conhecimentos sobre o desenvolvimento infantil, contribuindo para melhorar a assistência que é oferecida às crianças.

Gostaríamos de convidar \_\_\_\_\_, que se encontra sob sua responsabilidade legal, a participar deste estudo. Além disso, solicitamos a sua autorização para esta participação.

Entretanto, é necessário que você tenha conhecimento de algumas informações antes de decidir quanto a sua autorização:

1. A participação de seu filho/tutelado neste estudo consistirá em um acompanhamento de seu desenvolvimento aos 6 e 12 meses de idade corrigida, por meio de três exames: um exame de imagem do cérebro, uma avaliação de seu neurodesenvolvimento por meio do teste de Bayley III e uma avaliação de processamento sensorial. O exame de imagem do cérebro será realizado por um método não invasivo chamado NIRS, não será necessário administrar nenhum remédio para a sua realização, nem causará dor na criança. Este exame consiste em colocar um aparelho que se adapta confortavelmente à cabeça da criança e o mesmo fará gráficos do funcionamento do cérebro dela. O outro exame a ser realizado é o teste de Bayley III, que consiste em uma entrevista na qual serão perguntadas algumas questões para o Sr(a) ou quem estiver acompanhando a criança no dia da avaliação. Essas perguntas serão relativas ao desenvolvimento da criança e ela também será testada com relação a algumas habilidades como fala, motricidade e outros. Por fim, a avaliação do processamento sensorial será feita mediante dois instrumentos, o *Test of Sensory Functions in Infants* (TSFI) e o Sinais Comportamentais do Bebê – SICOBE, fornecendo uma medida geral das habilidades de processamento sensorial. Além disso, até os 3 meses de idade ela será submetida a um exame de Ultrassonografia Transfontanelar (USTF), para avaliarmos a estrutura do cérebro. Reforço que esses exames não são invasivos e não causarão dor na criança. Entretanto, ela pode ficar incomodada por

---

<sup>1</sup> O presente estudo faz parte da pesquisa “*Espectroscopia no infravermelho próximo na predição do neurodesenvolvimento de prematuros aos 6 e 12 meses de idade corrigida*”

estranhar a presença do pesquisador ou por estranhar o aparelho adaptado em sua cabeça. Caso isso aconteça, tentaremos distraí-la até que se acalme para podermos realizar o exame. Caso isso não seja possível, os exames não serão realizados, mas ela não terá qualquer prejuízo com relação ao acompanhamento de saúde nesta instituição.

2. Qualquer alteração identificada nesses exames serão informadas ao Sr(a) e os encaminhamentos necessários com relação ao diagnóstico e tratamento serão tomados.
3. A participação do seu filho/tutelado é voluntária e ele terá a liberdade para desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, caso venha a desejar, sem risco de qualquer penalização.
4. A não participação no estudo ou a desistência em continuar no mesmo, não acarretará nenhum prejuízo quanto à assistência recebida pelo bebê que está em acompanhamento no ambulatório da ACRIAR. Ou seja, ele continuará sendo acompanhado normalmente pelos profissionais de saúde.
5. Será garantido o seu anonimato, bem como do seu filho/tutelado, por ocasião da divulgação dos resultados e será guardado sigilo de dados confidenciais.
6. A utilização dos resultados será exclusivamente para fins científicos e para a produção de artigos técnicos.
7. O(A) participante não terá nenhum tipo de despesa e não receberá nenhuma gratificação para a participação nesta pesquisa.
8. Caso tenha qualquer dúvida antes, durante ou após a realização da pesquisa poderá contatar o pesquisador pelo telefone (031)8778-1850 ou pelo e-mail: [sufmg@yahoo.com.br](mailto:sufmg@yahoo.com.br); ou o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no telefone: (31)3409-9502 ou pelo e-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br).
9. Ao final da pesquisa o (a) Sr, (a) terá livre acesso ao conteúdo da mesma.

Dados do pesquisador:

**SUELEN ROSA DE OLIVEIRA**

Rua Pouso Alegre, 2522, ap201, Santa Tereza, Belo Horizonte. Telefone:(31) 87781850.

Email: [sufmg@yahoo.com.br](mailto:sufmg@yahoo.com.br)

*Profa. Dra. Maria Cândida FerrarezBouzada Viana e Dra. Débora Marques de Miranda*

Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - sala 533 / Belo Horizonte - MG - Tel: 31 3409 9641 / 31 3409 9640.

E-mail: [cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha. Unidade Administrativa II, 2º andar. Te: (0xx31) 3409-4592. e-mail:

[coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br).

Autorização:

Eu, \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, após a leitura deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que a minha autorização e a

participação de meu filho/tutelado é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais meu filho/tutelado será submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto autorizo voluntariamente a participação de meu filho/tutelado nas atividades da pesquisa.

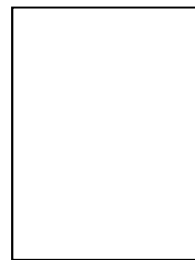
Belo Horizonte,.....de.....de 20 .

Participante: .....

Responsável legal:.....

.....

Assinatura do responsável legal



**Polegar**

**direito**

.....

Assinatura do pesquisador

## ANEXO

Aprovação do comitê de ética e pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 12213813.8.0000.5149


Interessado(a): Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

## DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 23 de agosto de 2013, as alterações, abaixo relacionadas, no projeto de pesquisa intitulado "**Espectroscopia no infravermelho próximo na predição do neurodesenvolvimento de prematuro aos 4 e 8 meses de idade corrigida**":

- Inclusão de instrumentos de avaliação clínica estruturada do Processamento Sensorial: "Test of Sensory Functions in Infants" (TSFI) e Sinais Comportamentais do Bebê (SICOBÉ);
- Alterar as idades das avaliações de 4 e 8 meses de idade corrigida para 6 e 12 meses de idade corrigida;
- Inclusão de exame complementar: ultrassom transfontanelar (USTF);
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG