

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
SUELEN ROSA DE OLIVEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A RESPOSTA HEMODINÂMICA CORTICAL E  
O DESENVOLVIMENTO MOTOR DE CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-  
TERMO AOS SEIS E 12 MESES DE IDADE CORRIGIDA**

BELO HORIZONTE

2016

SUELEN ROSA DE OLIVEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A RESPOSTA HEMODINÂMICA CORTICAL E  
O DESENVOLVIMENTO MOTOR DE CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-  
TERMO AOS SEIS E 12 MESES DE IDADE CORRIGIDA**

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

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.

Coorientadora: Profa. Dra. Débora Marques de Miranda.

BELO HORIZONTE

2016

Oliveira, Suelen Rosa de.  
O48a Associação entre a resposta hemodinâmica cortical e o desenvolvimento motor de crianças nascidas pré-termo aos seis e 12 meses de idade corrigida [manuscrito]. / Suelen Rosa de Oliveira. -- Belo Horizonte: 2016.  
165f.: il.  
Orientador: Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.  
Coorientador: Débora Marques de Miranda.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Desenvolvimento Infantil. 2. Recém-Nascido Prematuro. 3. Espectroscopia de Luz Próxima ao Infravermelho. 4. Córtex Sensorio-Motor. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Viana, Maria Cândida Ferrarez Bouzada. II. Miranda, Débora Marques de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.  
NLM: WS 105

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



## ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA SUELEN ROSA DE OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 24 de maio de 2016, às 14:00 horas, 340, 3º andar da Faculdade de Medicina UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada "ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE HEMODINÂMICA CORTICAL E O DESENVOLVIMENTO MOTOR DE CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-TERMO AOS SEIS E 12 MESES DE IDADE CORRIGIDA", apresentada por **SUELEN ROSA DE OLIVEIRA**, número de registro 2012652560, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Orientadora (UFMG), Roberta Maia de Castro Romanelli (UFMG), Liubiana Arantes de Araújo Regazzoni (UFMG), Jonas Jardim de Paula (FCMMG) e Bruna Figueiredo Manzo (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

*Assinado 21/06/2017*  
CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 24 de maio de 2016.

*Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana*  
Prof.<sup>a</sup> Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana ( Doutora )

*Roberta Maia de Castro Romanelli*  
Prof.<sup>a</sup> Roberta Maia de Castro Romanelli ( Doutora )

*Liubiana Arantes de Araújo Regazzoni*  
Prof.<sup>a</sup> Liubiana Arantes de Araújo Regazzoni ( Doutora )

*Jonas Jardim de Paula*  
Prof. Jonas Jardim de Paula ( Doutor )

*Bruna Figueiredo Manzo*  
Prof.<sup>a</sup> Bruna Figueiredo Manzo ( Doutora )

Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina-UFMG  
Av. Prof. Alfredo Balena, 1.100-5º Andar  
CEP: 31.270-107-Funcionários -BHM/IG





UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE HEMODINÂMICA CORTICAL E O DESENVOLVIMENTO MOTOR DE CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-TERMO AOS SEIS E 12 MESES DE IDADE CORRIGIDA**

### SUELEN ROSA DE OLIVEIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde


Aprovada em 24 de maio de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof.<sup>a</sup> Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Orientador  
UFMG

  
Prof.<sup>a</sup> Roberta Maia de Castro Romanelli  
UFMG

  
Prof.<sup>a</sup> Liubiana Arantes de Araújo Regazzoni  
UFMG

  
Prof. Jonas Jardim de Paula  
FCMMG

  
Prof.<sup>a</sup> Bruna Figueiredo Manzo  
UFMG

Belo Horizonte, 24 de maio de 2016.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**REITOR**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

**VICE-REITORA**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

**PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**PRÓ-REITORA DE PESQUISA**

Profa. Adelina Martha dos Reis

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Humberto José Alves

**COORDENADORA GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Profa. Sandhi Maria Barreto

**SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Profa. Ana Cristina Cortes

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Profa. Cláudia Regina Lindgren Alves

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**– SAÚDE DA**

**CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**COORDENADOR**

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

**SUBCOORDENADOR**

Prof. Jorge Andrade Pinto

## **MEMBROS**

Profa. Ana Cristina Simões e Silva - Titular  
Prof. Leandro Fernandes M. Diniz - Suplente  
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular  
Prof. Eleonora M. Lima - Suplente  
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular  
Prof. Cássio da Cunha Ibiapina - Suplente  
Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular  
Profa. Helena Maria G. Becker - Suplente  
Profa. Juliana Gurgel - Titular  
Profa. Ivani Novato Silva - Suplente  
Profa. Maria Cândida F. B. Viana - Titular  
Profa. Luana Caroline dos Santos - Suplente  
Prof. Sérgio Veloso B. Pinheiro - Titular  
Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Suplente  
Profa. Roberta Maia de C. Romanelli – Titular  
Profa. Débora Marques de Miranda - Suplente  
Suelen Rosa de Oliveira (disc. Titular)  
Izabel Vasconcelos B. Poggiali (disc. Suplente)

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana por assumir comigo esse desafio, com tanta disponibilidade e profissionalismo.

À coorientadora Profa. Débora Marques de Miranda, por ser sempre tão atenciosa e me proporcionar tantos momentos de aprendizado ao longo desses quatro anos.

À grande amiga Ana Carolina C. P. Machado, que compartilhou comigo de todas as etapas desse trabalho.

Ao Prof. Rickson C. Mesquita do Instituto de Física da Universidade de Campinas e sua equipe, cuja colaboração foi imprescindível à realização desse trabalho.

Aos meus familiares e amigos, por me encorajarem sempre. Em especial à minha mãe, Maria Antônia, parceira em todos os momentos; ao meu marido Mark e ao meu filho Ivan.

Aos profissionais do ACRIAR, em especial às professoras Márcia Gomes Machado Penido e Livia de Castro Magalhães, por todo apoio à realização dessa pesquisa.

Aos profissionais do INCT-Medicina Molecular da UFMG.

Às crianças que participaram desse estudo e seus familiares.

## RESUMO

Os déficits motores estão entre as comorbidades mais frequentemente associadas ao nascimento pré-termo e, em alguns casos, podem ser acompanhados por alterações neuroanatômicas e neurofisiológicas ao longo da infância. Além disso, verifica-se que, mesmo as crianças nascidas pré-termo sem lesão cerebral identificável por exames de neuroimagem, apresentam desenvolvimento deficiente em comparação aos seus pares a termo. Dessa maneira, o acompanhamento precoce do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças nascidas pré-termo ganha relevância clínica e de pesquisa, uma vez que a identificação e a atuação sobre possíveis alterações podem contribuir para melhorar o prognóstico dessas crianças. Porém, os instrumentos de avaliação atualmente disponíveis têm apresentado fragilidades. Neste contexto, a Espectroscopia de Luz Próximo ao Infravermelho Funcional (do inglês *Functional Near Infrared Spectroscopy* – fNIRS) tem sido apontada com uma ferramenta promissora para estudos do desenvolvimento infantil, incluindo o desenvolvimento motor. Esse estudo teve o objetivo de avaliar a atividade hemodinâmica cortical em resposta à estimulação motora, medida pela fNIRS, e sua associação com o desenvolvimento motor avaliado pela Bayley- III, em crianças nascidas pré-termo e a termo, aos seis e 12 meses de idade. Setenta e três crianças foram incluídas no estudo. Aos seis meses foram obtidos dados de fNIRS de 51 delas e aos 12 meses foram obtidos 35. Um subgrupo de 22 crianças completou todas as avaliações em ambas as idades e uma análise descritiva deste subgrupo foi apresentada. A atividade hemodinâmica cortical foi diferente entre crianças nascidas pré-termo e a termo aos seis e aos 12 meses. No entanto, os grupos foram semelhantes quanto ao desenvolvimento motor em ambas as idades avaliadas. Aos seis meses de idade, o desenvolvimento motor foi positivamente correlacionado à ativação do córtex sensório-motor (região correspondente a FC3-C3-CP3). Nessa mesma idade, o desenvolvimento motor também foi positivamente correlacionado à resposta de deoxiemoglobina (HbR), que nesse estudo foi denominada de resposta integrada de deoxihemoglobina (IR\_HbR) e que corresponde à área sob a curva de HbR. Aos 12 meses de idade não encontramos qualquer associação significativa entre os escores motor e as medidas de fNIRS. Os resultados salientam a adequação da fNIRS para avaliar diferenças na atividade cortical motora entre grupos de crianças, sendo potencialmente adequadas para a utilização em crianças com história de prematuridade. O conhecimento do desenvolvimento motor nesta população pode ter impacto na concepção de melhores estratégias de avaliação e intervenção no primeiro ano de vida.

**Descritores:** desenvolvimento infantil; prematuro; espectroscopia de luz próxima ao infravermelho; córtex sensório-motor.

## ABSTRACT

Motor impairments are among the most common comorbidities associated with preterm birth, and in some cases, they may be accompanied by neuroanatomical and neurophysiological changes throughout childhood. Moreover, it appears that even preterm children without identifiable brain injury, using neuroimaging, have poor development compared to their full-term peers. Thus, early monitoring of the psychomotor development of preterm infants has gained clinical relevance and research since identifying and acting on possible changes can help improve prognosis of these children. However, the currently available assessment tools have shown weaknesses. In this context Functional Near-Infrared Spectroscopy - fNIRS) has been identified as a promising tool for child development studies, including motor development. This study aimed to assess cortical hemodynamic activity in response to motor stimulation, measured by fNIRS, and its association with motor development assessed by Bayley-III in pre and full term infants at six and 12 months of age. Seventy-three children were included in this study. At six months, fNIRS data were obtained from 51 infants, and at 12 months, were obtained 35 fNIRS data. A 22 children subgroup completed all assessments at both ages and a descriptive analysis of this subgroup is presented. The cortical hemodynamic activity was different between pre and full term infants at six and 12 months. However, the groups were similar in motor development at both ages. At six months of age, motor development was positively correlated to sensorimotor cortex activation (the region corresponding to FC3-C3 CP3). At the same age, motor development was also positively correlated with deoxyhemoglobin response (HbR), which in this study was called integrated deoxyhemoglobin response (IR\_HbR) and corresponds to the area under the curve HbR. At 12 months of age, we did not observe any significant association between motor scores and fNIRS measures. The results highlight the adequacy of fNIRS to assess differences in motor cortical activity between groups of children, being potentially suitable for use in children with a history of prematurity. The knowledge of motor development in this population may impact the design of better assessment and intervention strategies for the first year of life.

**Key words:** infant development; Near-Infrared Spectroscopy; premature infant; sensorimotor cortex.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens de PET que ilustram mudanças no desenvolvimento metabólico cerebral local, a partir das taxas de glicose (CMRGlc), no recém-nascido humano normal com o aumento da idade	27
Figura 2	Curso do desenvolvimento cerebral humano	29
Figura 3	Características do percurso da luz no tecido cerebral e da ativação cortical em estudos de fNIRS	36
Figura 4	Geometria utilizada na disposição dos canais para o exame de espectroscopia	48
Figura 5	Aquisição de dados a partir da fNIRS	50
Figura 6	Canais selecionados para análise estatística de grupos aos seis e 12 meses	53

### Artigo original (1)

Figura 1	Six-months-old infant in his mother's lap during fNIRS acquisition and topological schematics of the arrangement of sources/detectors	78
Figura 2	Topological scheme of the activated channels in six-months-old preterm and full-term participants	79
Figura 3	Averaged time series of HbO, HbR and HbT concentration changes for the six-months-old preterm and full-term infants, and group comparison	80

### Artigo original (2)

Figura 1	Topological scheme of the arrangement of measurement channels for fNIRS acquisition and 12-months-old infant in his mother's lap during fNIRS acquisition	107
Figura 2	Comparison of activated areas in six and 12-months-old infants	108
Figura 3	Averaged time series of hemoglobin concentration changes in six and 12-months-old infants	109

Figura 4	Comparison of hemodynamic changes in the averaged time series of hemoglobin concentration of six to 12 months	110
Figura S1:	Box plot graphs of the distribution of motor assessment results by Bayley-III motor scale in preterm and full-term groups at six and 12 months	112



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRIAR	Ambulatório da Criança de Risco
AIG	Peso adequado para a idade gestacional
AIMS	Acrônimo do inglês que representa: <i>Alberta Infant Motor Scale</i>
AMax	Máxima amplitude da função de resposta hemodinâmica
BOLD	Acrônimo do inglês que representa: <i>Blood-oxygen-level dependent</i>
BP	Baixo peso
BPD	Acrônimo do inglês que representa: <i>Bronchopulmonary dysplasia</i>
BSID	Acrônimo do inglês que representa: <i>Bayley Scales of Infant Development</i>
BW	Acrônimo do inglês que representa: <i>Birth weight</i>
CA	Acrônimo do inglês que representa: <i>Corrected age</i>
CBF	Acrônimo do inglês que representa: <i>Cerebral blood flow</i>
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CW	Acrônimo do inglês que representa: <i>Continuous wave</i>
EBP	Extremo baixo peso
EEG	Eletroencefalograma
FD	Acrônimo do inglês que representa: <i>Frequency-domain optical imaging</i>
fMRI	Acrônimo do inglês que representa: <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
fNIRS	Acrônimo do inglês que representa: <i>Functional near infrared spectroscopy</i>
GA	Acrônimo do inglês que representa: <i>Gestational age</i>
GMs	Acrônimo do inglês que representa: <i>Prechtl's Assessment of General Movements</i>
GPT	Grupo pré-termo
GT	Grupo a termo
Hb	Hemoglobina
HbO	Oxihemoglobina / <i>oxyhemoglobin</i>
HbR	Deoxihemoglobina / <i>deoxyhemoglobin</i>

HbT	Hemoglobina total/ <i>total hemoglobin</i>
HC	Hospital das Clínicas
HPIV	Hemorragia Periventricular
HRF	Acrônimo do inglês que representa: <i>Hemodynamic response function</i>
IG	Idade gestacional
INCT-MM	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular
IQ	Acrônimo do inglês que representa: <i>Intelligence Quotient</i>
IVH	Acrônimo do inglês que representa: <i>Intraventricular hemorrhage</i>
LPV	Leucomalácia periventricular
M	Acrônimo do inglês que representa: <i>Mean</i>
MAI	Acrônimo do inglês que representa: <i>Movement Assessment of Infants</i>
MBP	Muito baixo peso
MDI	Acrônimo do inglês que representa: <i>Mental Developmental Index</i>
MEG	Acrônimo do inglês que representa: <i>Magnetoencephalography</i>
MPT	Muito prematuro
MRI	Acrônimo do inglês que representa: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NEC	Acrônimo do inglês que representa: <i>Necrotizing enterocolitis</i>
NIDCAP	Acrônimo do inglês que representa: <i>Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program</i>
NIRS	Acrônimo do inglês que representa: <i>Near Infrared Spectroscopy</i>
NSMDA	Acrônimo do inglês que representa: <i>Neuro Sensory Motor Development Assessment</i>
PDI	Acrônimo do inglês que representa: <i>Psychomotor developmental index</i>
PDMS-2	Acrônimo do inglês que representa: <i>Peabody Developmental Motor Scales – Version 2</i>
PET	Acrônimo do inglês que representa: <i>Positron Emission Tomography</i>
PFMAI	Acrônimo do inglês que representa: <i>Posture and Fine Motor Assessment of Infants</i>
PN	Peso ao nascer

PTE	Prematuro extremo
PTM	Prematuridade moderada
PVL	Acrônimo do inglês que representa: <i>Periventricular leukomalacia</i>
RI	Resposta integrada
RNPT	Recém-nascido pré-termo
ROI	Região óptica de interesse
ROP	Retinopatia da prematuridade
SD	Acrônimo do inglês que representa: <i>Standard deviation</i>
SES	Acrônimo do inglês que representa: <i>Socioeconomic status</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Acrônimo do inglês que representa: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TD	Acrônimo do inglês que representa: <i>Time-resolved optical imaging</i>
TIME	Acrônimo do inglês que representa: <i>Toddler and Infant Motor Examination</i>
TIMP	Acrônimo do inglês que representa: <i>Test of Infant Motor Performance</i>
TMax	Tempo para atingir a máxima variação de hemoglobina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USTF	Ultrassom transfontanelar

## LISTA DE TABELAS

### Artigo original (1)

Tabela 1	Demographic data and group comparisons in six-months-old preterm and full-term infants	77
----------	--	----

### Artigo original (2)

Tabela 1	Correlations analyses between Bayley-III motor scores and fNIRS measures in total sample at six and 12 months	105
Tabela 2	Changes in motor development and hemodynamic response between six and 12 months	106
Tabela S1	Perinatal and socioeconomic characteristics of six and 12-months-old infants	111

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
REFERÊNCIAS .....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	23
2.1 A prematuridade e o seu impacto no desenvolvimento motor .....	23
2.2 Desenvolvimento cerebral no primeiro ano de vida: implicações da prematuridade.....	26
2.3 O desenvolvimento motor e os métodos de avaliação no primeiro ano de vida .....	31
2.4 NIRS: ferramenta promissora para o estudo do desenvolvimento infantil.....	35
REFERÊNCIAS .....	39
3 OBJETIVOS.....	45
3.1 Objetivo geral .....	45
3.2 Objetivos específicos.....	45
4 MÉTODOS.....	46
4.1 Desenho e local do estudo .....	46
4.2 Participantes do estudo .....	46
4.3 Medidas .....	47
4.3.1 Avaliação da atividade hemodinâmica cortical – NIRS.....	47
4.3.2 Avaliação do desenvolvimento motor .....	49
4.4 Procedimentos .....	49
4.5 Tamanho amostral .....	52
4.6 Análise dos dados .....	52
4.6.1 Análise da atividade hemodinâmica cortical – NIRS.....	52
4.6.2 Análise estatística .....	54
4.7 Aspectos éticos .....	54
REFERÊNCIAS .....	55
5 RESULTADOS .....	58
5.1 Artigo original (1).....	59

5.2 Artigo original (2).....	81
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	113
ANEXOS E APÊNDICES .....	115

## 1 INTRODUÇÃO

Os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas resultaram em expressiva redução da mortalidade de recém-nascidos pré-termos (RNPT) ou com doenças complexas. Entretanto, essa redução não tem sido acompanhada por uma queda na prevalência de morbidades após a alta hospitalar<sup>1-5</sup>. Verifica-se que essas crianças possuem alto risco de apresentarem doenças decorrentes da condição de saúde ao nascimento e do tratamento intensivo neonatal, além de alterações no curso do desenvolvimento neuropsicomotor<sup>1</sup>, com impacto na morbimortalidade<sup>6-11</sup>. Nesse contexto, as complicações motoras permanecem sendo um dos principais desfechos adversos do nascimento pré-termo, a despeito dos avanços no cuidado neonatal<sup>10,12-14</sup>.

Estudos têm evidenciado que as alterações anatômicas e funcionais do cérebro devido à interrupção precoce da gestação podem causar comprometimentos funcionais, tornando os RNPT sujeitos a inúmeras deficiências, inclusive motoras, assim como às suas repercussões nas atividades diárias, persistindo na adolescência e idade adulta<sup>15</sup>. Além disso, verifica-se que, mesmo os RNPT sem lesão cerebral identificável por exames de neuroimagem, apresentam desenvolvimento neuropsicomotor deficiente em comparação aos seus pares a termo<sup>16</sup>. Dessa maneira, o acompanhamento precoce do desenvolvimento do RNPT ganha relevância clínica e de pesquisa, uma vez que a identificação e a atuação sobre possíveis alterações podem contribuir para melhorar o prognóstico dessas crianças e, para isso, há que se dispor de instrumentos de avaliação adequados.

Verifica-se que diversos testes padronizados têm sido usados com o intuito de identificar distúrbios e monitorar o desenvolvimento motor de crianças no primeiro ano de vida<sup>17</sup>. Nesse contexto, as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (*Bayley Scales of Infant Development* – BSID) estão entre os instrumentos padronizados mais amplamente utilizados para a avaliação do desenvolvimento motor em RNPT com menos de três anos de idade<sup>18,19</sup>. Entretanto, estudos têm evidenciado fragilidades no uso da BSID, como o limitado valor preditivo para desfechos em crianças muito prematuras (<32 semanas de idade gestacional - IG) ou de baixo peso (<1500g) em idade pré-escolar e escolar<sup>16</sup> e a possível limitação para identificar alterações sutis nos primeiros anos de vida<sup>20</sup>.

---

<sup>1</sup> O desenvolvimento neuropsicomotor foi considerado, nesse estudo, como um processo de mudanças quantitativas e qualitativas de domínios funcionais como cognição, linguagem, habilidades motoras, função sensorial e sócio-emocional que ocorrem de maneira ordenada e relativamente duradoura. (de Oliveira Melo MR e de Andrade ISN. Desenvolvimento infantil e prematuridade: uma reflexão sobre o conhecimento e as expectativas maternas. Revista Brasileira em Promoção da Saúde. 2014; 26(4): 548-53).

Melhorar o nosso entendimento sobre as repercussões da prematuridade no desenvolvimento motor no primeiro ano de vida, possivelmente passa pela compreensão de como os processos cerebrais (sejam eles estruturais, hemodinâmicos ou metabólicos) se relacionam com as habilidades motoras nesse período da infância<sup>21-23</sup>.

A importância desse contexto sustenta-se no fato de que a velocidade de crescimento e a aquisição de habilidades no primeiro ano de vida são elevadas, sendo incomparáveis a qualquer outra época do desenvolvimento pós-natal<sup>24</sup>. Isso aumenta os riscos para distúrbios relacionados à expressão genética e exposição ambiental, que podem ter efeitos na organização e integração neuronal, interferindo no neurodesenvolvimento<sup>25, 26</sup>. Sabe-se, também, que o sistema corticomotor (incluindo as áreas motoras do cérebro e trato corticoespinal) é um dos locais mais vulneráveis a danos cerebrais no período pré-natal e neonatal<sup>27</sup>.

Entretanto, a despeito dessa alta vulnerabilidade no primeiro ano de vida, existem poucas ferramentas disponíveis para avaliar o cérebro em desenvolvimento e o nosso conhecimento sobre esse período crucial do desenvolvimento cerebral humano ainda é restrito<sup>28</sup>.

No campo da neurociência, os estudos de neuroimagem têm emergido como uma estratégia para superar essa insuficiência de conhecimentos acerca dos mecanismos cerebrais envolvidos no desenvolvimento infantil, incluindo o desenvolvimento motor. Estudos utilizando as técnicas de Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Positron Emission Tomography*, PET), Tomografia por Emissão de Fótons (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) e Ressonância Magnética Funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) tem evidenciado mecanismos hemodinâmicos e metabólicos cerebrais, sugerindo haver relação entre o consumo de glicose e a maturação neurofisiológica e comportamental<sup>29</sup>. Têm evidenciado, ainda, um aumento de fluxo sanguíneo e da captação de glicose em regiões corticais específicas, acompanhadas por um aumento nas habilidades motoras e no desempenho cognitivo e comportamental das crianças<sup>30, 31</sup>.

Apesar da relevância de seus resultados, os estudos utilizando as tecnologias PET, SPECT e fMRI apresentam a desvantagem de exposição dos sujeitos à radiação ou a necessidade de sedação. Nesse contexto, a espectroscopia no infravermelho próximo (*Near Infrared Spectroscopy* – NIRS) tem sido apontada como uma técnica promissora para a realização de estudos envolvendo a população infantil, por oferecer maior segurança e operacionalidade, quando comparada aos métodos de neuroimagem anteriormente mencionados<sup>32, 33</sup>.



Especificamente na população de crianças nascidas pré-termo, a NIRS tem sido utilizada em diferentes estudos, destacando-se aqueles direcionados a compreender os mecanismos hemodinâmicos e metabólicos envolvidos na auto-regulação cerebral no período neonatal e também na realização de estudos funcionais que avaliam a atividade cerebral em resposta a estímulos específicos e sua localização espacial, em diferentes idades no período da infância<sup>33, 34</sup>, a partir da técnica denominada fNIRS (do inglês *Functional Near Infrared Spectroscopy*).

Em comum, esses estudos têm revelado e discutido a importância da utilização das técnicas não invasivas de neuroimagem no estudo do desenvolvimento infantil em diversas áreas. Indicam, ainda, a necessidade de se realizar outros estudos que complementem e aprofundem o conhecimento sobre os mecanismos cerebrais envolvidos no desenvolvimento infantil em populações saudáveis e, sobretudo, naquelas com maior risco para alterações do neurodesenvolvimento.

Considerando o cenário descrito, esse estudo foi conduzido na perspectiva de analisar a atividade hemodinâmica cortical de crianças nascidas pré-termo, em resposta a um estímulo motor, comparando-a com controles a termo, e sua possível associação com o desenvolvimento motor dessas crianças. Pretendeu-se discutir, ainda, se a atividade hemodinâmica cortical, avaliada a partir da fNIRS, pode contribuir para ampliar o conhecimento sobre as repercussões da prematuridade no desenvolvimento motor, configurando-se como uma possível ferramenta auxiliar para o estudo do desenvolvimento infantil de crianças nascidas pré-termo no primeiro ano de vida.

É importante ressaltar que essa Tese de Doutorado obedeceu à resolução 03/2010 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). As seções são compostas por Introdução, Revisão da Literatura, Objetivos, Metodologia, Resultados e Discussão e Considerações Finais. Os resultados e discussão foram apresentados sob a forma de dois artigos originais. Foram incluídos, ainda, um artigo de revisão de literatura e um artigo original sobre desenvolvimento cognitivo, que se constituem em prolongamento das investigações desta linha de pesquisa e que estão apresentados sob forma de Apêndices I e II.

## REFERÊNCIAS

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008; 371: 261- 9.
2. Sansavini A, Pentimonti J, Justice L, et al. Language, motor and cognitive development of extremely preterm children: Modeling individual growth trajectories over the first three years of life. *Journal of Communication disorders* [periódico na Internet]. 2014 [acesso 16 jul 2015]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcomdis.2014.02.005>.
3. de Castro MP, Rugolo LM, Margotto PR. Survival and morbidity of premature babies with less than 32 weeks of gestation in the central region of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012; 34: 235-242.
4. Mansson J, Stjernqvist K. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Pædiatrica*. 2014; 103(5): 504–511).
5. Aylward GP. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Born Prematurely. *J Dev Behav Pediatr* [periódico na internet]. 2005. [acesso 16 jul 2015]; 26:427–440. Disponível em: [www.jdbp.org](http://www.jdbp.org).
6. Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm Birth and Neurodevelopment: A Review of Outcomes and Recommendations for Early Identification and Cost-effective Interventions. *Journal of tropical pediatrics* [periodic na Internet]. 2013. [acesso 16 jul 2015]; 59(4): 258-65. Disponível em: <http://tropej.oxfordjournals.org/>.
7. Guerra CC, Barros MCM, Goulart AL, et al. Premature infants with birth weights of 1500–1999 g exhibit considerable delays in several developmental areas. *Acta Pædiatrica*. 2014; 103 (e): e1-e6.
8. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, et al. Children School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight. *Pediatrics* [periódico na Internet]. 2013;131; e1053-e1061. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/4/e1053.full.html>.
9. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ: British Medical Journal*. 2012; 345: e7961-74.
10. Johnson S, Evans TA, Draper ES et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2015; 100: F301–F308.
11. Vohr B. Long-Term Outcomes of Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clin Perinatol*. 2013; 40: 739 –751.
12. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol*. 2000; 5: 89–106.

13. Pitcher J B, Schneider LA, Burns N R, et al. Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *The Journal of physiology*. 2012; 590(22): 5827-5844.
14. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: A Meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288(6):728-737.
15. Zomignani AP, Zambelli HJ, Antonio MARGM. Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros. *Rev Paul Pediatr*. 2009; 27(2): 18-203.
16. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 2011; 127, e622–e629.
17. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008; 50(4): 254-266.
18. Greene MM., Patra K, Nelson MN, Silvestri JM. Evaluating preterm infants with the Bayley-III: patterns and correlates of development. *Research in developmental disabilities*. 2012; 33(6): 1948-1956.
19. dos Santos ESL, de Kieviet JF, Königs M, van Elburg RM, Oosterlaan J. Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early human development*. 2013, 89(7): 487-496.
20. Eickmann SH, Malkes NFA, Lima MC. Psychomotor development of preterm infants aged 6 to 12 months. *Sao Paulo Med. J [periódico na Internet]*. 2012 [acesso 20 Ago 2015]; 130(5): 299-306. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802012000500006>.
21. Taga G, Asakawa K, Maki A, Konishi Y, Koizumi H. Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography. *PNAS*. 2003; 100 (19): 10722-10727.
22. Nagamitsu S, Yamashita Y, Tanaka H, Matsuishi T. Functional near-infrared spectroscopy studies in Children. *BioPsychoSocial Medicine [periódico na Internet]*. 2012 [acesso 17 jun 2013]; 6:7. Disponível em: <http://www.bpsmedicine.com/content/6/1/7>.
23. Taylor GH. Multiple risks for long-term cognitive impairments following preterm birth. *Acta Paediatrica*. 2015; 104(3): 218-220.
24. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007; 369(9555): 60-70.
25. Franceschini MA, Thaker S, Themelis G, Krishnamoorthy KK, Bortfeld H, Diamond SG, et al. Assessment of Infant Brain Development with Frequency-Domain Near-Infrared Spectroscopy. *Pediatr Res*. 2007; 61(5): 546–551.

26. Bourgeois JP, Rakic P. Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *J Neurosci.* 1993; 13: 2801–2820.
27. Eyre JA. Developmental plasticity of the corticospinal system. In: Boniface S, Ziemann U. *Plasticity in the Human Brain: Investigations with Transcranial Magnetic Brain Stimulation.* Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 62 - 89.
28. Gilmore JH, Shi F, Woolson SL. Longitudinal Development of Cortical and Subcortical Gray Matter from Birth to 2 Years. *Cerebral Cortex.* 2012; 22(11): 2478 - 2485.
29. Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science.* 1986; 231: 840–843.
30. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med.* 1998; 27: 184–188.
31. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2003; 111: 939–948.
32. Gervain J, Mehler J, Werker JF, et al. Near-infrared spectroscopy: A report from the McDonnell infant methodology consortium. *Developmental Cognitive Neuroscience.* 2011; 1: 22-46.
33. Liem KD, Greisen G. Monitoring of cerebral haemodynamics in newborn infants. *Early human development.* 2010; 86(3): 155-158.
34. Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE. Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2012; 34: 269–284.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A prematuridade e o seu impacto no desenvolvimento motor

O nascimento pré-termo é definido como a interrupção da gestação com menos de 37 semanas completas (ou 259 dias) de IG<sup>1</sup>. A prematuridade pode ainda ser subdividida de acordo com a IG em: pré-termo extremo – PTE (<28 semanas), muito pré-termo – MPT (28 - <32 semanas) e pré-termo moderado – PTM (32 - <37 semanas completas de gestação); sendo que a prematuridade moderada pode ser ainda mais dividida, incluindo o pré-termo tardio (34 - <37 semanas completas)<sup>2</sup>. A prematuridade está frequentemente associada a algum nível de baixo peso ao nascer, motivo pelo qual o peso ao nascer (PN) é muito usado, juntamente com a IG, para quantificar o risco progressivo de morbidade e mortalidade a curto e longo prazo. O baixo peso ao nascer também pode ser subdividido em categorias: baixo peso (BP), se < 2.500g; muito baixo peso (MBP), se < 1.500g e extremo baixo peso (EBP), se < 1.000g<sup>3</sup>.

As taxas de nascimento de RNPT têm aumentado mundialmente. O último relatório da Organização Mundial de Saúde estimou que cerca de 15 milhões de crianças nasçam nessas condições a cada ano, sendo que o Brasil ocupa o décimo lugar no ranking dos países com maior número de nascimentos pré-termo, com cerca de 279 mil por ano<sup>2</sup>.

As complicações da prematuridade são a maior causa mundial de morte neonatal (morte no primeiro mês de vida), responsável por 35% dos 3,1 milhões de mortes no mundo anualmente, e a segunda principal causa de mortalidade em crianças com menos de cinco anos<sup>2</sup>. Além da sua significativa contribuição para as taxas de mortalidade, os efeitos do nascimento pré-termo podem permanecer ao longo da vida, prejudicando o desenvolvimento neuropsicomotor e afetando a saúde física em longo prazo<sup>4</sup>. Esses efeitos exercem uma carga pesada sobre as famílias, a sociedade e o sistema de saúde<sup>5</sup>.

Considerando os efeitos prejudiciais do nascimento pré-termo, as alterações do desenvolvimento neuropsicomotor geralmente estão presentes. Historicamente, a ênfase dos estudos quase sempre foi dada sobre a incidência de deficiências severas, que incluem retardo mental grave, perda neurossensorial moderada a grave (auditiva / visual), paralisia cerebral e epilepsia<sup>6</sup>. Essas deficiências podem acometer cerca de 6% a 8% dos lactentes nascidos pré-termo e com BP ao nascer; 14% a 17% daqueles nascidos com MBP e 20% a 25% dos lactentes nascidos de EBP. Ao passo que, essas deficiências ocorrem em 5% de crianças nascidas a termo<sup>6</sup>.

Essas taxas de deficiências mais severas têm se mantido relativamente constantes ao longo da última década<sup>6</sup>. Entretanto, a natureza das deficiências relacionadas ao nascimento pré-termo pode estar mudando e, cada vez mais, crianças sem deficiências severas são identificadas com disfunções de menor gravidade<sup>6</sup>, mas que podem ter impacto na sua qualidade de vida e produtividade<sup>5</sup>. Essas disfunções normalmente incluem déficits motores, cognitivos e de linguagem<sup>7</sup>; problemas de comportamento<sup>8</sup>; além de déficit de aprendizagem e transtornos de atenção<sup>9</sup>. Estima-se que a prevalência de disfunções de menor gravidade seja alta, ocorrendo em até 50% a 70% das crianças nascidas de MBP, sendo mais frequentes quanto menor o PN e a IG da criança<sup>6</sup>. Particularmente preocupante é o fato de que essas disfunções de menor gravidade normalmente não ocorrem de forma isolada, sendo que as crianças nascidas pré-termo apresentam, muitas vezes, vários problemas concomitantes que podem funcionar de forma sinérgica para produzir problemas em longo prazo<sup>6</sup>.

Dentre os vários prejuízos que o nascimento pré-termo pode acarretar ao desenvolvimento neuropsicomotor infantil, as repercussões da prematuridade no desenvolvimento motor tem sido foco de grande interesse por várias razões. Primeiramente, porque as deficiências motoras estão entre as alterações mais frequentes em crianças nascidas pré-termo. Verifica-se a ocorrência de desenvolvimento motor anormal em cerca de 16 a 52 % dos lactentes nascidos pré-termo entre três a 24 meses de idade<sup>10, 11</sup>; em cerca de 29 a 42% das crianças nascidas pré-termo na idade pré-escolar (de dois a seis anos)<sup>12</sup> e em 30,7% a 51% na idade escolar (seis a dez anos)<sup>8</sup>.

Em segundo lugar, porque a quantidade e a qualidade das habilidades motoras fornecem informações sobre a integridade e funcionalidade do Sistema Nervoso Central (SNC). Dessa maneira, a alteração de funções motoras pode ser um primeiro sinal de algum distúrbio neuropsicomotor permanente<sup>13-15</sup>.

Além disso, as deficiências motoras, mesmo as de menor gravidade, afetam a participação das crianças nas suas atividades diárias, influenciando tanto a capacidade motora, como a função cognitiva ao longo da vida<sup>8, 10</sup>. Existem, ainda, evidências neurofisiológicas mostrando associações significativas entre o nascimento pré-termo, a funcionalidade do sistema corticomotor e o desenvolvimento motor e cognitivo, reforçando a hipótese de que o comprometimento das funções motoras possa se refletir em alterações mais generalizadas<sup>16</sup>. Há evidências, também, de que deficiências motoras podem causar consequências negativas nas funções acadêmicas e sociais<sup>17</sup>. Assim, deficiências motoras podem influenciar na maneira como o indivíduo “funciona” ou se integra na comunidade e nos mais diversos ambientes do cotidiano, como a casa, o trabalho, a escola e as atividades de lazer<sup>18</sup>. Para as

crianças, isso significa uma dificuldade em participar de grupos de brincadeiras, em ambientes como o jardim de infância e a escola, e o envolvimento em outros grupos. Em longo prazo, o comprometimento das habilidades motoras pode prejudicar a integração bem sucedida do indivíduo na sociedade<sup>19</sup>.

A variedade de desfechos negativos do desenvolvimento motor em crianças nascidas prematuramente pode ser entendida quando se considera os múltiplos fatores de risco associados ao nascimento pré-termo<sup>20</sup>. A imaturidade de órgãos e sistemas, comuns na prematuridade, pode conduzir a dificuldades na adaptação a diferentes estímulos ambientais, tornando as crianças nascidas pré-termo mais vulneráveis a distúrbios do desenvolvimento neuropsicomotor, sendo o desenvolvimento motor um dos domínios mais afetados por fatores biológicos<sup>21</sup>. Características biológicas têm sido rotineiramente citadas como fatores de risco para desenvolvimento motor atípico, como sexo masculino<sup>10, 12, 21</sup>, baixo peso ao nascer<sup>21</sup>; menor idade gestacional<sup>12</sup>; índice de Apgar menor que sete aos cinco minutos<sup>21</sup>; status cerebral (como volume cerebral anormal, área cortical reduzida, volumes reduzidos de regiões cerebrais específicas)<sup>22</sup>; alteração severa em ultrassonografia transfontanelar – USTF (como hemorragia periventricular – HPIV – grau III ou IV, leucomalácia periventricular – LPV e dilatação ventricular)<sup>10,12,23</sup>; dependência de oxigênio à alta<sup>23</sup> e retinopatia da prematuridade (ROP)<sup>12</sup>.

Além da vulnerabilidade biológica, tem crescido o número de estudos enfatizando que o desenvolvimento motor infantil também é influenciado por fatores ambientais, dentre eles o cuidado e a estimulação que a criança recebe dos cuidadores, além da condição socioeconômica da família<sup>8, 24-26</sup>. Ainda sobre o ambiente familiar, o estímulo para manipular brinquedos e outros objetos adequados à idade e o incentivo para explorar livremente o ambiente doméstico parece resultar em melhor desenvolvimento motor, particularmente durante as fases iniciais da infância<sup>25</sup>. Quanto à condição socioeconômica, esta pode ser considerada como uma construção multidimensional com base em vários parâmetros, tais como renda familiar, recursos materiais, características familiares, além de educação e ocupação dos pais<sup>27</sup>. Condições socioeconômicas desfavoráveis têm sido associadas a piores desfechos do desenvolvimento neuropsicomotor. Além disso, considera-se que a condição socioeconômica possa afetar o desenvolvimento neural por meio de uma variedade de diferentes mediadores, tais como fatores pré-natais, cuidado parental, estimulação cognitiva, nutrição, estresse e exposição a drogas, reforçando sua influência no desenvolvimento neuropsicomotor infantil<sup>28</sup>.

Considerando o extenso repertório de possíveis comprometimentos ao longo da vida, decorrentes de deficiências motoras, o foco dos estudos e dos serviços de saúde, sejam eles os serviços de assistência neonatal ou os programas de seguimento ambulatorial, deve ser a identificação dessas disfunções e a intervenção precoce na tentativa de minimizar os agravos. Nesse cenário, avaliações das habilidades motoras e sua relação com o funcionamento cerebral são susceptíveis de desempenhar um papel crítico para decifrar a contribuição dos múltiplos fatores de risco, individuais e combinados, para os desfechos motores<sup>29</sup>.

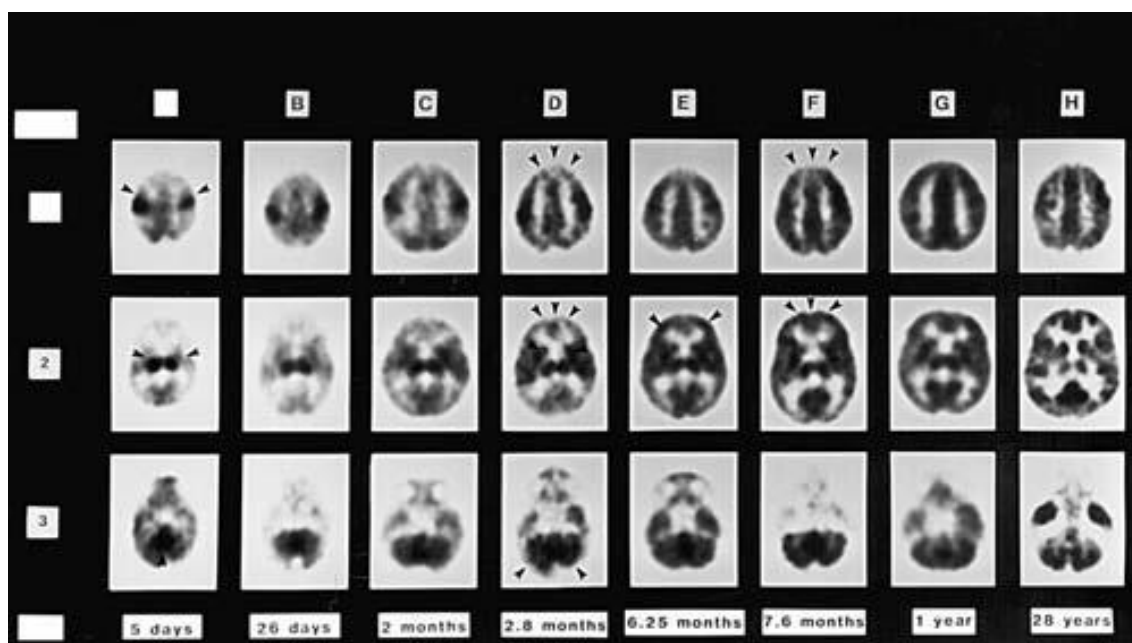
## **2.2 Desenvolvimento cerebral no primeiro ano de vida: implicações da prematuridade**

O desenvolvimento cerebral é um processo que se perpetua ao longo da vida. A arquitetura básica do cérebro é construída através de um processo contínuo que começa antes do nascimento e continua na idade adulta<sup>30</sup>. Entretanto, a maneira como esse desenvolvimento se processa sofre mudanças ao longo do tempo. O primeiro ano pós-natal é marcado por um intenso dinamismo no que se refere ao crescimento e desenvolvimento cerebral, sendo incomparável a qualquer outro período da vida<sup>31</sup>. Para se ter uma ideia, no primeiro ano, 40.000 novas conexões neurais são formadas a cada segundo. Além disso, o cérebro alcança 70% do tamanho cerebral de um adulto e sofre um aumento de 88% em seu volume<sup>32</sup>.

Compreender como o desenvolvimento cerebral se processa nessa etapa da vida é particularmente importante porque os diversos domínios do desenvolvimento neuropsicomotor estão se desenvolvendo rapidamente nesse período<sup>33</sup>. Assim, especialmente a partir da década de 1990, tem crescido o interesse em relação às mudanças comportamentais nas etapas iniciais da infância subjacentes ao desenvolvimento cerebral<sup>34</sup>. Estudos sobre essa temática têm revelado indícios de associação entre o desenvolvimento de estruturas cerebrais específicas e a emergência de habilidades a elas subjacentes. Por exemplo, um clássico estudo longitudinal usando a tecnologia PET demonstrou haver correlação entre a utilização de glicose e a maturação comportamental e neurofisiológica<sup>35</sup>. Esse estudo evidenciou que, em recém-nascidos, a captação de glicose parece ser mais elevada no córtex sensorio-motor, com geralmente baixa atividade funcional na maior parte do córtex cerebral restante. Durante o segundo e terceiro mês, a captação de glicose começa a aumentar nas regiões parietal, temporal e no córtex visual primário<sup>35</sup>. Isso coincide com a melhoria de competências motoras e visuais nessa idade<sup>36</sup>. O mecanismo de aumento de absorção de glicose avança para áreas mais frontais, aumentando no córtex frontal lateral entre seis e oito meses e no córtex



frontal-medial aos 12 meses<sup>35</sup>. Ao mesmo tempo, os lactentes mostram melhora no desempenho cognitivo e comportamental<sup>37</sup>. Por volta de um ano de idade, o padrão de utilização de glicose em lactentes se assemelha ao de um adulto<sup>38</sup> (Figura1).



**Figura 1: Imagens de PET que ilustram mudanças no desenvolvimento metabólico cerebral local, a partir das taxas de glicose (CMRGlc), no recém-nascido humano normal com o aumento da idade.** O nível 1 é uma seção superior, ao nível do giro cingulado. Nível 2 é mais inferior, ao nível de caudado, putâmen e tálamo. Nível 3 é uma seção inferior do cérebro, ao nível do cerebelo e posição inferior dos lobos temporais. A escala de cinza é proporcional à CMRGlc com o preto sendo mais alto. Figura A: no dia 5 de idade, ICMRGlc é mais elevada no córtex sensório-motor, tálamo, vermis cerebelar (setas). Figuras B, C, D: ICMRGlc aumenta gradualmente no córtex parietal, temporal e calcarino; Gânglios basais; e no córtex cerebelar (setas), particularmente durante o segundo e terceiro meses. Figura E: no córtex frontal, ICMRGlc aumenta pela primeira vez nas regiões pré-frontal laterais por cerca de 6 meses. Figura F: por volta de 8 meses, ICMRGlc também aumenta no córtex frontal medial (setas), assim como no córtex occipital dorsolateral por volta de um ano (G). Em (H) o padrão ICMRGlc se assemelha ao de adultos. Fonte: Johnson; Haan (2015).

Esses achados reforçam os pressupostos da teoria maturacional, a qual assume que a maturação de uma região particular do cérebro permite o aparecimento de novas funções sensoriais, motoras e cognitivas, ou seja, a causa primária de uma mudança funcional é a maturação neural<sup>39</sup>. Essa teoria pressupõe que haja uma maturação progressiva de regiões posteriores para as anteriores, com o córtex visual primário se tornando funcionalmente ativo antes dos lobos frontais, e o córtex pré-frontal como sendo a última região a se tornar funcional. Essa teoria segue o ponto de vista da “epigênese predeterminada”, que assume que exista uma via causal unidirecional dos genes para as mudanças estruturais cerebrais, modulando o comportamento<sup>40</sup>. A teoria maturacional tem sido amplamente aceita na literatura e muitos estudos de neuroanatomia estrutural têm reforçado esses pressupostos<sup>39</sup>. Porém, à medida que cresce o interesse sobre as relações entre o desenvolvimento cerebral e o

comportamento, aliado a uma maior disponibilidade e melhoria na qualidade dos métodos de neuroimagem (que tornaram possível avaliar o cérebro em funcionamento), tem crescido também o número e a complexidade das perguntas, o que pode mudar ideias e teorias sobre os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento neuropsicomotor.

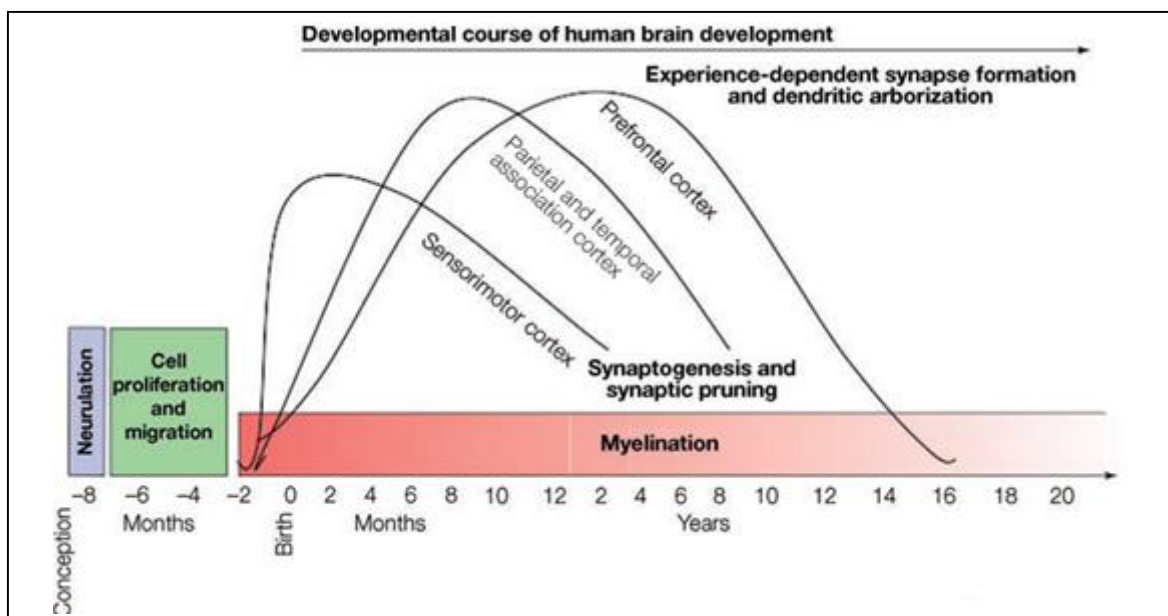
Uma abordagem alternativa, a “epigênese probabilística”, considera a interação entre genes, mudanças estruturais cerebrais e funções neuropsicomotoras como bidirecional. Nesse sentido, existem sinais que partem do ambiente interno e externo, e que ativam os genes para produzir as proteínas adequadas ao desenvolvimento cerebral<sup>40</sup>. Sob esse ponto de vista, os genes e o ambiente trabalham juntos para produzir mudanças funcionais. Portanto, a atividade genética influencia e é influenciada pela maturação estrutural que, por sua vez, também se relaciona de forma bidirecional com a função e a atividade, por meio da experiência<sup>40</sup>. Um número recente de revisões sobre o desenvolvimento cerebral pré e pós-natal tem reforçado os pressupostos dessa teoria<sup>41</sup>. Essa visão alternativa à proposta de maturação cerebral progressiva propõe a existência de um mecanismo de especialização diferencial de múltiplas vias coativas, na qual as interações bidirecionais entre estrutura cerebral e função moldarão o desenvolvimento estrutural subsequente<sup>34</sup>.

No primeiro ano de vida, o cérebro se desenvolve rapidamente através da neurogênese, crescimento axonal e dendrítico, formação sináptica, morte celular, poda sináptica, mielinização e gliogênese<sup>31</sup> (Figura 2). Esses eventos parecem acontecer em tempos diferentes e dependem uns dos outros, de modo que pequenas perturbações nesses processos podem ter efeitos em longo prazo sobre a capacidade estrutural e funcional do cérebro<sup>31</sup>.

Nesse contexto, a prematuridade interrompe a evolução normal do crescimento e desenvolvimento cerebral e as crianças nascidas prematuramente são consideradas de risco em relação aos distúrbios do desenvolvimento neuropsicomotor e às incapacidades funcionais<sup>42</sup>. Os processos de sinaptogênese, organização cortical e mielinização têm seu início no último trimestre da vida intrauterina<sup>43</sup>. Esses eventos são essenciais para o desenvolvimento da arquitetura funcional do cérebro e são afetados pelo nascimento pré-termo<sup>43</sup>. Além disso, o nascimento pré-termo interrompe os processos progressivos e regressivos que moldam os circuitos neurais e que estão em plena atividade no último trimestre da gestação<sup>44</sup>.

A mielinização também é um processo potencialmente afetado pela prematuridade, considerando que esta se inicia tardiamente durante a gestação e permanece por muitos anos após o nascimento. Em estudos de ressonância magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI), alguma substância branca mielinizada pode ser identificada nos cérebros de RNPT de

29 semanas de IG, mas a maioria da substância branca nessa idade é não mielinizada<sup>32</sup>. Entre 36 e 40 semanas IG, a proporção do volume total do cérebro que contém substância branca mielinizada aumenta de 1% para 5%<sup>32</sup>.



**Figura 2: Curso do desenvolvimento cerebral humano.** A figura representa uma linha de tempo aproximada para algumas das mudanças mais importantes no desenvolvimento do cérebro humano, caracterizando o aumento e queda da densidade sináptica. Fonte: Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development. 2001, Am. Psychol. 56, 5-15.

O desenvolvimento cerebral também é fortemente influenciado pela plasticidade neuronal. A plasticidade é uma propriedade intrínseca do sistema nervoso central, refletindo sua capacidade de responder de forma dinâmica ao ambiente e a experiências através de modificação de circuitos neurais<sup>45</sup>. No contexto do desenvolvimento saudável, a plasticidade é considerada benéfica, facilitando a mudança adaptativa em resposta a estímulos e ao enriquecimento ambiental, com o estabelecimento de novas conexões neurais, que modificam a inter-relação entre a atividade neural e o comportamento. Porém, no contexto da privação ambiental e/ou de danos cerebrais, ou de perturbações dos processos associados ao desenvolvimento programado, a influência da plasticidade é menos clara e o cérebro imaturo pode nem sempre se beneficiar de processos de plasticidade<sup>45</sup>. Apesar de haver um benefício na falta de especificidade funcional do cérebro imaturo, por exemplo, permitindo a transferência de funções de áreas danificadas para as não danificadas, a capacidade do cérebro para a plasticidade também pode refletir uma "vulnerabilidade", com processos de

desenvolvimento predeterminados sendo alterados, o que pode resultar na ausência de um "modelo" para o desenvolvimento cerebral<sup>45</sup>.

Pesquisas têm evidenciado os efeitos negativos da prematuridade sobre o desenvolvimento do cérebro. Mesmo na ausência de lesões cerebrais focais, muitos prematuros têm volumes cerebrais regionais reduzidos, comprometimento do desenvolvimento da substância branca e cinzenta, área de superfície cortical e formação de giros reduzidos<sup>46</sup>. Crianças nascidas prematuramente têm conectividade neural alterada entre regiões do cérebro, associadas com redução da integridade da substância branca. Estas anormalidades microestruturais estão associadas com deficiências motoras e cognitivas<sup>46</sup>. Criticamente, essas anormalidades permanecem em longo prazo, sendo identificadas ainda no final da adolescência, e incluem as principais áreas de controle motor, como o córtex sensorio-motor, área pré-motora, e córtex motor primário, além dos gânglios basais e cerebelo, e do corpo caloso, a principal via que liga os dois hemisférios cerebrais<sup>47</sup>. Meta-análise sobre o desenvolvimento cerebral de MPT/MBP, concluiu que essa condição está associada a uma redução global no volume do cérebro, o que se torna evidente em reduções de igual tamanho no volume de substância branca e cinzenta, bem como no volume de diversas estruturas cerebrais durante a infância e adolescência<sup>48</sup>. A redução de volume cerebral em regiões sensorio-motoras e temporais também foi apontada como resultado do nascimento pré-termo e estão fortemente associadas ao pior desfecho do desenvolvimento neuropsicomotor<sup>49</sup>. Além disso, a mielinização parece ser interrompida ou atrasada em MPT e essas alterações estão associadas ao pior funcionamento executivo e motor durante a infância<sup>50</sup>.

Importante ressaltar que dentre as diversas possibilidades de alterações cerebrais decorrentes da prematuridade, o sistema corticomotor (incluindo as áreas motoras do cérebro e trato corticoespinhal) é um dos locais mais comuns de dano cerebral nos períodos pré-natal e neonatal<sup>51</sup>, repercutindo no comprometimento das funções motoras. Isso porque o período de 20 a 37 semanas, época na qual o nascimento pré-termo ocorre, corresponde a um tempo de rápido crescimento cortical, especialmente das áreas sensorio-motoras<sup>52</sup>. O nascimento pré-termo interrompe o desenvolvimento da conectividade cortical dentro e entre regiões cerebrais importantes para as funções sensoriais e motoras<sup>46</sup>. Estudo com estimulação transcraniana (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) em crianças nascidas acima de 25 semanas de IG evidenciou que todas as semanas de IG entre 25 e 37 semanas apresentaram algum grau de redução na excitabilidade corticomotora, que permaneceu evidente até o final

da infância. A excitabilidade corticomotora reduzida foi associada ao pior desenvolvimento de habilidades motoras, particularmente destreza manual<sup>53</sup>.

### **2.3 O desenvolvimento motor e os métodos de avaliação no primeiro ano de vida**

O desenvolvimento é definido por muitas características, dentre elas por ser um processo contínuo de mudanças na capacidade funcional<sup>54</sup>. Se considerarmos que todos os organismos vivos estão em constante desenvolvimento, podemos dizer que este é um processo cumulativo, porém, a quantidade de mudança pode ser mais ou menos acentuada em vários momentos ao longo da vida<sup>54</sup>. Outra característica do desenvolvimento é que ele resulta de interações tanto intrínsecas ao indivíduo, quanto destes com o ambiente, refletindo em mudanças nas habilidades sociais, físicas, cognitivas e psicológicas<sup>54</sup>.

Seguindo esses conceitos, o desenvolvimento motor pode ser definido como "um processo sequencial, contínuo, relacionado à idade, onde um indivíduo avança de movimentos mais simples para habilidades motoras mais complexas"<sup>54</sup>. Habilidades motoras podem ser vistas como tarefas "que exigem movimentos voluntários do corpo e/ou dos membros para atingir um objetivo específico"<sup>55</sup>, e são uma parte importante da vida diária de qualquer indivíduo, visto que dependemos de ter certas habilidades motoras para dominar tarefas práticas do cotidiano.

Existem diferentes teorias sobre o que orienta o desenvolvimento motor. Essas teorias se embasam, principalmente, em dois argumentos – um biológico e outro ambiental – que parecem, ainda, explicar as bases teóricas das escalas de avaliação, como também dos modelos de intervenção para o desenvolvimento motor<sup>56</sup>.

Por muitos anos, o desenvolvimento motor típico e atípico foi interpretado sob o ponto de vista da teoria neuromaturacional<sup>56</sup>. Essa teoria sugere que os movimentos são controlados pelo SNC e que o desenvolvimento de habilidades motoras é baseado em sequências predestinadas de maturação do SNC<sup>57</sup>. Assim, a teoria neuromaturacional desconsidera a influência de fatores ambientais e experiências sobre o curso do desenvolvimento.

Uma segunda teoria, a “teoria dos sistemas dinâmicos”, surgiu no final da década de 1990<sup>58</sup>. Essa teoria considera o desenvolvimento motor como um processo dinâmico e complexo que contempla a interação de múltiplos componentes e subsistemas, sendo influenciado tanto por fatores intrínsecos aos indivíduos, quanto por fatores externos, como o estado emocional da criança, o nível de motivação e cognição, e o ambiente no qual ela se insere<sup>58</sup>.

Esses dois modelos teóricos parecem abarcar alguns dos princípios fundamentais dos instrumentos de avaliação e dos programas de intervenção para o desenvolvimento motor infantil. O modelo neuromaturacional explica a sequência do desenvolvimento motor, porém, desqualifica os processos de intervenção. Em contrapartida, a teoria dos sistemas dinâmicos, por considerar múltiplas influências e admitir que o SNC não seja o único centro de controle, justifica que existam diversas oportunidades para facilitar o comportamento motor por meio de intervenções<sup>56</sup>.

O primeiro ano de vida da criança é considerado um dos períodos de maior importância do ponto de vista do desenvolvimento motor, uma vez que comporta os maiores saltos evolutivos em um curto período de tempo<sup>59</sup>. No primeiro ano de vida, vê-se a emergência de habilidades motoras básicas relacionadas ao controle postural e mobilidade, essencial para as interações que a criança estabelece com o ambiente físico e social em que vive<sup>15</sup>. Nesse período, a criança evolui de uma fase de movimentação espontânea, guiada por comportamentos reflexos, começa a adquirir habilidades de percepção corporal e controle postural, alcançando um padrão de movimentação voluntária com maior refinamento e complexidade<sup>60</sup>.

Diante do exposto, a identificação precoce de atrasos motores permite o encaminhamento, em tempo oportuno, para intervenções. Estudos têm evidenciado benefícios tanto das intervenções realizadas no ambiente de cuidados intensivos neonatais, como o *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program* (NIDCAP), quanto de programas específicos de intervenção empregados nos serviços de *follow up*<sup>61, 62</sup>. Além disso, a detecção de problemas motores no primeiro ano de vida tem mostrado um alto valor preditivo para problemas em médio e em longo prazo<sup>13, 63</sup>.

A avaliação do desenvolvimento motor infantil pode ter vários propósitos como discriminar crianças com desenvolvimento típico e atípico, prever desfechos ou acompanhar a evolução do desenvolvimento. Atualmente, as ferramentas para avaliação do desenvolvimento motor disponíveis envolvem tanto a observação do repertório de movimentos da criança, quanto os exames neurológicos (avaliação de reflexos, tônus muscular e reações posturais)<sup>13</sup>.

Um estudo de revisão sistemática sobre as ferramentas mais utilizadas para avaliação do desenvolvimento motor em crianças nascidas pré-termo durante o primeiro ano de vida<sup>13</sup> evidenciou que todos os nove instrumentos avaliados apresentaram resultados satisfatórios de validade concorrente, resposta ao longo do tempo e confiabilidade. Porém, as escalas apresentam melhores ou piores propriedades de acordo com finalidade da sua utilização para

discriminação, previsão e/ou avaliação da evolução do desenvolvimento. As nove escalas avaliadas foram: *Alberta Infant Motor Scale (AIMS)*, *Bayley Scale of Infant and Toddler Development – Version III (Bayley-III)*, *Prechtl's Assessment of General Movements (GMs)*, *Movement Assessment of Infants (MAI)*, *Neuro Sensory Motor Development Assessment (NSMDA)*, *Peabody Developmental Motor Scales – Version 2 (PDMS-2)*, *Posture and Fine Motor Assessment of Infants (PFMAI)*, *Test of Infant Motor Performance (TIMP)* and *Toddler and Infant Motor Examination (TIME)*<sup>13</sup>.

Dentre os instrumentos citados, a Bayley-III tem o histórico de estar entre os instrumentos padronizados mais frequentemente utilizados para a avaliação do desenvolvimento infantil e têm desempenhado um papel importante na avaliação cognitiva e de função motora em RNPT com menos de três anos de idade<sup>63</sup>. As escalas Bayley têm sido utilizadas para avaliar o impacto de condições biológicas, como prematuridade e baixo peso,<sup>23, 64, 65</sup> e também de variáveis ambientais<sup>25, 26</sup> no desenvolvimento neuropsicomotor.

As duas primeiras versões das escalas Bayley foram publicadas em 1953 (BSID-I) e 1993 (BSID-II) e compreendiam duas escalas que avaliavam o Índice de Desenvolvimento mental (*Mental Developmental Index – MDI*) e o Índice de Desenvolvimento Psicomotor (*Psychomotor Developmental Index – PDI*)<sup>23</sup>. Em 2006 foi publicada a terceira versão da escala (Bayley-III). A função da Bayley-III permanece consistente com a da BSID-II; ambas as versões têm como objetivos identificar e quantificar atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor e orientar intervenções<sup>23, 66</sup>. A estrutura da Bayley-III, no entanto, é notavelmente diferente da sua antecessora. A Bayley-III continua a fornecer os índices cognitivos e motores, mas também inclui o índice de Linguagem. Assim, a Bayley-III avalia o desenvolvimento infantil a partir de cinco domínios: cognitivo, linguagem, motricidade, comportamento adaptativo e sócio-emocional. As três primeiras escalas usam itens administrados à criança, enquanto os domínios de comportamento adaptativo e sócio-emocional são avaliados a partir de um questionário respondido pelos pais ou cuidadores<sup>67</sup>.

As três escalas da Bayley-III são administradas utilizando regras de reversão e descontinuidade, para garantir que os itens mais apropriados sejam administrados à criança. A escala começa a ser administrada a partir de um “*start point*”, de acordo com a idade da criança. A regra de reversão é idêntica para as escalas cognitiva, motora e linguagem: a criança deve receber pontuação “1” nos primeiros três itens consecutivos no seu *start point* para seguir no teste. Se a criança receber pontuação “0” em algum dos primeiros três itens ela retorna para o *start point* anterior. Esse procedimento deve ser feito até que a criança acerte três itens consecutivos no referido *start point*. A regra de descontinuidade estabelece que a

avaliação em uma escala seja finalizada quando a criança recebe pontuação “0” em cinco itens consecutivos<sup>67</sup>.

A amostra normativa da Bayley-III foi estabelecida usando uma amostra coletada nos Estados Unidos, de Janeiro a Outubro de 2004. A amostra foi estratificada quanto a variáveis demográficas, incluindo sexo, idade, nível educacional dos pais e a localização geográfica. Uma proporção de crianças com diagnósticos clínicos específicos foi incluída para aumentar a representatividade da amostra<sup>68</sup>.

Assim como as versões anteriores, a Bayley-III é uma escala de administração individual, direcionada a avaliação de crianças entre um e 42 meses de idade<sup>68</sup>. Esse instrumento permite alguma flexibilidade na administração, porém, a BSID é categorizada como um instrumento de “teste de potência”, ou seja, os itens são ordenados de acordo com o seu grau de dificuldade<sup>68</sup>. A escala motora da Bayley-III é composta pelos subtestes Motor Fino e Motor Grosso, que avaliam a qualidade do movimento, integração sensorial, integração perceptual-motora, além de marcos básicos do desenvolvimento, relacionados à preensão e locomoção<sup>68</sup>.

A confiabilidade da Bayley-III para a escala motora é de 0,86 para motricidade fina e 0,91 para motricidade grossa, considerando a média dos valores obtidos para cada grupo de idade entre um e 42 meses<sup>68</sup>.

A validade da Bayley-III foi analisada a partir de evidências baseadas na sua estrutura interna, no conteúdo do teste e na relação com medidas externas (correlação com testes destinados a medir o mesmo constructo ou constructos similares, como BSID-II e PDMS-2). Essas análises indicaram que a Bayley-III tem adequada validade de constructo e de conteúdo, sendo sensível a diferenças de desempenho entre crianças da amostra normativa e crianças com as mais diversas condições de risco para atrasos do desenvolvimento<sup>68</sup>.

O valor preditivo da BSID para desfechos cognitivos e motores em RNPT tem sido alvo de discussão e precisa ser mais extensivamente investigado. Um estudo de meta-análise indicou que a escala mental (MDI) e motora da BSID, avaliadas até o terceiro ano de vida, explicam, respectivamente, 37% de variância para a função cognitiva, e 12% para a função motora, nas idades pré-escolar e escolar<sup>66</sup>, permanecendo ainda uma importante parcela de variância não explicada.



## 2.4 fNIRS: ferramenta promissora para o estudo do desenvolvimento infantil

A fNIRS representa um avanço nas técnicas não invasivas de imagem cerebral, especialmente adequada para neonatos e crianças jovens. A capacidade para identificar regiões corticais ativadas, e a possibilidade de fazer isso mesmo com pacientes em movimento, torna a fNIRS uma ferramenta muito favorável para estudar o cérebro de crianças nos estágios iniciais de desenvolvimento<sup>69</sup>.

Essa tecnologia utiliza luz no comprimento de onda do infravermelho próximo (750 e 2500 nm) para avaliar, de maneira quantitativa e qualitativa, componentes moleculares relacionados à oxigenação tecidual<sup>70</sup>. Isso é possível porque o tecido biológico é relativamente transparente à luz na extensão do infravermelho próximo. Nesses comprimentos de onda, a absorção de luz é muito baixa e o seu coeficiente de espalhamento é tão grande que faz com que a luz incidente se espalhe em todas as direções, tornando possível detectar este tipo de radiação mesmo após a luz ter penetrado alguns centímetros no tecido. É esta “janela óptica” do tecido humano que é explorada através da fNIRS<sup>71</sup>.

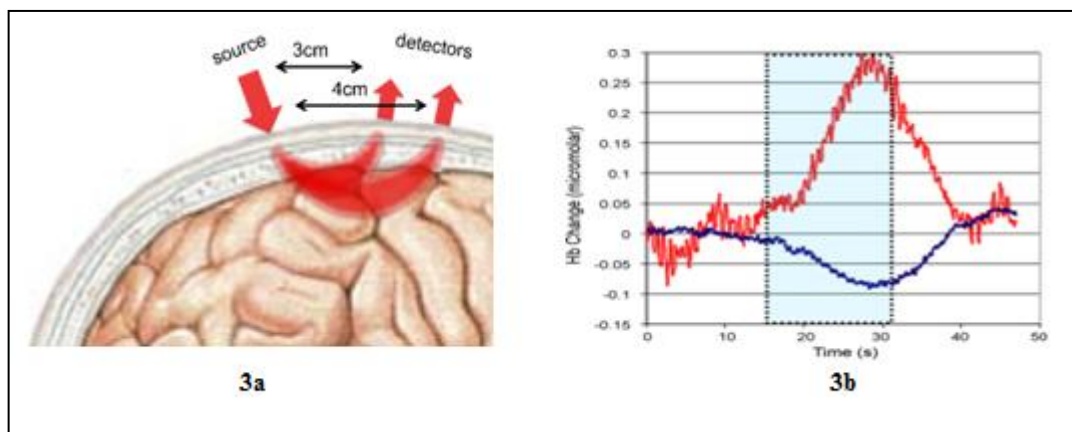
Quando a luz atinge um tecido biológico, sua transmissão nesse tecido depende da combinação dos efeitos de reflexão, dispersão e absorção. A probabilidade de ocorrência de cada um desses fenômenos depende das propriedades ópticas do meio, que por sua vez dependem do comprimento de onda da radiação<sup>71</sup>.

Quando a luz se dispersa no tecido biológico, existe a interação dos fótons com moléculas fotossensíveis presentes no meio (conhecidas como cromóforos), como a oxiemoglobina (HbO) e a deoxiemoglobina (HbR). Essa interação permite inferir informações sobre o nível de oxigenação do tecido, possibilitando produzir espectros e imagens ópticas para aplicações médicas, de forma segura e não-invasiva, utilizando um tipo de radiação não-ionizante e de baixa potência<sup>71</sup>. Basicamente, o mecanismo de funcionamento da fNIRS consiste em posicionar pares de fontes e detectores sobre a região de interesse (com uma pequena distância entre eles, geralmente de dois a três centímetros), formando os canais. A luz parte de uma fonte, penetra pelo couro cabeludo, crânio e demais estruturas até atingir o tecido cerebral, por onde se dispersa, de maneira que uma fração dessa luz irá atingir o detector posicionado adiante. Calculando-se a variação na quantidade de luz que parte da fonte e é captada pelo detector, é possível inferir alterações nas propriedades ópticas do tecido localizado na região abaixo, entre a fonte e o detector (Figura 3a)<sup>72</sup>.

O acoplamento neurovascular é a base para a técnica de fNIRS, assim como para outras técnicas de neuroimagem funcional, como a fMRI. A partir do acoplamento

neurovascular, a regulação da microcirculação cerebral é feita com o envolvimento de vasos sanguíneos, células astrogliais e neuronais<sup>73</sup>. O mecanismo de ação da fNIRS se baseia no fato de que a atividade neural é acompanhada por mudanças na oxigenação do sangue, no volume e no fluxo sanguíneo cerebral (*cerebral blood flow – CBF*). A perfusão cerebral está intimamente ligada à atividade neuronal, sendo um reflexo direto das interações que ocorrem entre os sinais neuronais e os vasos sanguíneos. Quando aumenta a atividade neuronal em um tecido, esse passa a consumir maiores quantidades de oxigênio e glicose. Essas áreas são então submetidas a um rápido aumento do CBF, o que reflete o estado de metabolismo local<sup>73</sup>.

Portanto, a resposta hemodinâmica típica para a ativação cortical mostra um aumento no fluxo sanguíneo, levando a um aumento de HbO e concomitante diminuição de HbR, refletindo uma vasodilatação arteriolar local (Figura 3b). Esta resposta vascular à ativação é chamada de função de resposta hemodinâmica (*hemodynamic response function – HRF*)<sup>69</sup>.



**Figura 3: Características do percurso da luz no tecido cerebral e da ativação cortical em estudos de NIRS.** A figura 3a é uma representação esquemática do percurso da luz infravermelha no córtex cerebral. Fonte: Gervein et al 2011. A figura 3b é um exemplo de curva típica de ativação em experimentos de fNIRS. Fonte: Lloyd-Fox; Blasi; Elwell (2010).

As técnicas de mensuração disponíveis são a de onda contínua (ou *continuous wave – CW*); a imagem óptica no domínio de frequência (ou *Frequency-domain optical imaging – FD*) e a imagem óptica no domínio de tempo (ou *Time-resolved optical imaging – TD*). A CW é mais usada nas pesquisas envolvendo crianças porque tem abordagem mais simples e econômica. Essa técnica consiste no uso de ondas contínuas de luz no comprimento do infravermelho próximo para medir variações na concentração de HbO e HbR. Como a técnica CW não permite calcular as concentrações absolutas de HbO e HbR, calcula-se a variação

nessas concentrações usando dois ou mais comprimentos de onda diferentes e calculando-se a variação de absorvância<sup>74, 75</sup>.

Uma das vantagens da utilização da fNIRS na população infantil é que neonatos e crianças têm o crânio e pele mais delicados que adultos, bem como menos cabelos, favorecendo uma maior profundidade de penetração da luz e reduzindo obstáculos e artefatos. Se comparado com a MRI, a fNIRS é mais silenciosa, permitindo uma melhor utilização de estímulos auditivos e favorecendo a adaptação da criança ao equipamento. Além disso, a fNIRS é mais segura, porque não utiliza campos eletromagnéticos fortes. Tem custos mais baixos quando comparados com as tecnologias de neuroimagem tradicionais. Permite mensurar fluxo e volume sanguíneo a partir da variação de HbO e HbR, enquanto que a MRI só consegue mensurar a HbR. Comparado à eletroencefalografia (EEG), a fNIRS tem a vantagem de possuir melhor localização espacial de fontes e receptores, além de ser menos sensível a artefatos de movimento, não necessitando de imobilização da cabeça e/ou do corpo durante o exame<sup>75</sup>.

Como qualquer técnica, a fNIRS apresenta desvantagens, como o fato de só avaliar regiões mais superficiais do cérebro. Além disso, possui menor resolução temporal que o EEG, visto que sua resposta vem da atividade hemodinâmica cerebral e não da atividade elétrica. Assim, os eventos ou respostas rápidas são dificilmente mensurados. Outra desvantagem é que a resolução espacial é inferior à da MRI<sup>69,75</sup>.

O primeiro estudo utilizando a técnica fNIRS em crianças foi publicado em 1998<sup>69</sup>. Desde então, o uso dessa tecnologia vem crescendo e o número de publicações tem apresentado um crescimento notável<sup>72</sup>. Um dos maiores avanços no campo da pesquisa utilizando fNIRS é o aumento progressivo no número de canais utilizados nos experimentos, o que contribui para melhorar a sua resolução espacial e permite aos pesquisadores comparar respostas de ativação dentro e entre diversas regiões corticais<sup>69</sup>. Os primeiros estudos de fNIRS em crianças, publicados entre 1998 e 2001, usaram um número restrito de canais (um a três canais)<sup>69</sup>. Em 2003 foi publicado o primeiro estudo em crianças utilizando 20 canais<sup>69</sup>, o que abriu uma perspectiva para o incremento cada vez maior no número de canais até se chegar aos dispositivos de topografia óptica que utilizam de 48 a 128 canais. Nessa perspectiva, o primeiro estudo utilizando fNIRS com 48 canais foi publicado em 2006 por Homae et al. Em 2008, Watanabe et al, publicaram o primeiro estudo empregando 84 canais em crianças de três meses de idade<sup>69</sup>.

Os avanços na instrumentação e a maior disponibilidade comercial dos instrumentos tem feito aumentar o interesse no uso clínico da NIRS (tanto para medida de autorregulação

cerebral como para medidas funcionais), mas até agora o seu uso em crianças é quase exclusivamente restrito à pesquisa<sup>76</sup>.

Do ponto de vista clínico, a NIRS está sendo testada como uma ferramenta para identificar doenças e, portanto, prever ou evitar, eventualmente, os resultados adversos, como paralisia cerebral e outras formas de deficiência neuropsicomotora<sup>76</sup>. Em geral, está sendo acompanhado o uso de duas estratégias clínicas: a primeira delas é a mensuração da autorregulação cerebral (volume, fluxo e oxigenação do sangue). Aqui o objetivo futuro é proteger o cérebro de injúrias, ajustando o fornecimento de sangue e oxigênio para o cérebro a níveis adequados. A segunda estratégia é a avaliação da atividade cerebral, cujo objetivo é desenvolver testes funcionais para compreender a atividade cerebral infantil. No futuro, esses testes podem permitir a detecção precoce e o prognóstico de deficiências, ajudando a orientar a terapia<sup>76</sup>. Nessa perspectiva, estudos têm sido conduzidos sobre o desenvolvimento cerebral típico e de crianças de risco para distúrbios neuropsicomotores e distúrbios psiquiátricos (como transtornos de afetividade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade – TDAH)<sup>72, 77</sup>. Maior detalhamento sobre a utilização da fNIRS como uma ferramenta para o estudo do cérebro infantil pode ser obtida no artigo de revisão, publicado como um dos produtos dessa tese (APÊNDICE 1).

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems. Geneva: WHO; 1992.
2. World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: WHO; 2012.
3. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. 1995; 854(121): 55.
4. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sciences*. 2011; 89(13-14): 417-21.
5. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008; 371(9608): 261-9.
6. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr*. 2014; 35(6): 394-407.
7. Månsson J, Stjernqvist K. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatrica*. 2014; 103(5): 504-11.
8. Moreira RS, Magalhães LC, Alves CR. Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(2): 119-34.
9. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. *JAMA*. 2002; 288:728-37.
10. Janssen AJWM, Akkermans RP, Steiner K, et al. Unstable longitudinal motor performance in preterm infants from 6 to 24 months on the Bayley Scales of Infant Development—Second edition. *Research in Developmental Disabilities*. 2011; 32 (2011) 1902-9.
11. Prins SA, von Lindern JS, van Dijk S, Versteegh FGA. Motor Development of Premature Infants Born between 32 and 34 Weeks. *International Journal of Pediatrics*. 2010. doi:10.1155/2010/462048.
12. Vieira MEB, Linhares MBM. Desenvolvimento e qualidade de vida em crianças nascidas pré-termo em idades pré-escolar e escolar. *Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(4): 281-91.
13. Spittle AJ, Boyd RN, Inder TE, Doyle LW. Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: the role of qualitative magnetic resonance imaging and general movement assessments. *Pediatrics*. 2009; 123: 512-7.
14. Badr LK, Bookheimer S, Purdy I, Deeb M. Predictors of neurodevelopmental outcome for preterm infants with brain injury: MRI, medical and environmental factors. *Early Hum Dev*. 2009; 85: 279-84.

15. Formiga CKMR, Linhares MBM. Motor development curve from 0 to 12 months in infants born preterm. *Acta Pædiatrica*. 2011; 100: 379–84.
16. Pitcher JB, Schneider LA, Higgins RD, et al. Motor cortex development and specific cognitive outcomes in children born 25–41 weeks gestation; preliminary findings of the PREMOCODE study. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 210.
17. Losse A, Henderson SE, Elliman D, Hall D, Knight E, Jongmans M. Clumsiness in children - do they grow out of it? A 10-year follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 1991; 33: 55-68.
18. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: 2001; 1-25.
19. Henderson SE. Problems of motor development: Some theoretical issues. *Adv Spec Educ*. 1986; 5: 147-86.
20. Guralnick MJ. Preventive interventions for preterm children: Effectiveness and developmental mechanisms. *J Dev Behav Ped*. 2012; 33(4): 352–64. Disponível em: [//dx.doi.org/10.1097/DBP.0b013e31824eaa3c](http://dx.doi.org/10.1097/DBP.0b013e31824eaa3c).
21. Eickmann SH, Malkes NFDA, Lima MDC. Psychomotor development of preterm infants aged 6 to 12 months. *São Paulo Med J*. 2012; 130(5): 299-306.
22. Grunewaldt KH, Fjørtoft T, Bjuland KJ, et al. Follow-up at age 10 years in ELBW children — Functional outcome, brain morphology and results from motor assessments in infancy. *Early Hum Dev*. 2014; 90: 571–78.
23. Greene MM, Patra K, Nelson MN, Silvestri JM. Evaluating preterm infants with the Bayley-III: Patterns and correlates of development. *Res Dev Disabil*. 2012; 33: 1948-56.
24. Coletti MF, Caravale B, Gasparini C, Franco F, Campi F, Dotta A. One-year neurodevelopmental outcome of very and late preterm infants: Risk factors and correlation with maternal stress. *Infant Behav Dev*. 2015; 39: 11-20.
25. Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Mariuz M, et al. The Complex Interaction between Home Environment, Socioeconomic Status, Maternal IQ and Early Child Neurocognitive Development: A Multivariate Analysis of Data Collected in a Newborn Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): e0127052. doi:10.1371/journal.pone.0127052.
26. Maggi EF, Magalhães LC, Campos AF, Bouzada MCF. Preterm children have unfavorable motor, cognitive, and functional performance when compared to term children of preschool age. *Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(4): 377-83.
27. Bradley RH, Corwyn RF. Socioeconomic status and child development. *Annu Rev Psychol*. 2002; 53: 371–99. PMID: 11752490

28. Hackman DA, Farah MJ, Meaney MJ. Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11: 651–659. doi: 10.1038/nrn2897 PMID: 20725096.
29. Gerry Taylor H. Multiple risks for long-term cognitive impairments following preterm birth. *Acta Paediatrica*. 2015; 104(3): 218-20.
30. Center on the Developing Child. *The Science of Early Childhood Development*. 2007. Disponível em: [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu).
31. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007; 369(9555): 60-70.
32. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1): 147-68.
33. Committee on Integrating the Science of Child Development. *From neurons to neighborhoods: the science of child development*. Washington DC: National Academy Press, 2000.
34. Johnson MH. Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework. *Child dev*. 2000; 71(1): 75-81.
35. Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science*. 1986; 231: 840–43.
36. Bayley, N. *The Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. Psychological Corporation; New York: 1993.
37. Diamond A, Goldman-Rakic PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 1989; 74(1): 24-40.
38. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med* 1998; 27:184–8.
39. Johnson MH, De Haan M. *Developmental cognitive neuroscience: An introduction*. 4 ed: John Wiley & Sons; 2015. p 43-82.
40. Gottlieb G. Normally occurring environmental and behavioral influences on gene activity: from central dogma to probabilistic epigenesis. *Psychol rev*. 1998; 105(4): 792.
41. Gottlieb G. Gilbert Gottlieb's developmental research, both empirical and theoretical, provides much of the foundation for the biopsychosocial approach represented in this volume. This brief chapter summarizes the salient features of Gottlieb's contributions to developmental theory under three broad headings. *Handbook of Infant Biopsychosocial Development*; 2015. p. 11.
42. Zomignani AP, Zambelli HJL, Antonio MARG. Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros. *Rev Paul Pediatr*. 2009; 27(2):198-203.

43. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: Early brain development. *American Psychol.* 2001; 56(1): 5.
44. Huisman TA, Martin E, Kubik-Huch R, Marincek B. Fetal magnetic resonance imaging of the brain: technical considerations and normal brain development. *Eur Radiol.* 2002; 12: 1941–51.
45. Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain.* 2011; awr103.
46. Pitcher JB, Riley AM, Doeltgen SH, et al. Physiological evidence consistent with reduced neuroplasticity in human adolescents born preterm. *J Neurosci.* 2012; 32(46): 16410-6.
47. Pitcher JB, Schneider LA, Drysdale JL, Ridding MC, Owens JA. Motor system development of the preterm and low birthweight infant. *Clin perinatol.* 2011; 38(4): 605-25.
48. de Kieviet JF, Zoetebier L, Van Elburg RM, Vermeulen RJ, Oosterlaan J. Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(4): 313-23.
49. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2003; 111(5): 939-48.
50. Thompson DK, Lee KJ, Egan GF, et al. Regional white matter microstructure in very preterm infants: predictors and 7 year outcomes. *Cortex.* 2014; 52: 60-74.
51. Eyre JA. Developmental plasticity of the corticospinal system. In: Boniface S, Ziemann U. *Plasticity in the Human Brain: Investigations with Transcranial Magnetic Brain Stimulation.* Cambridge: Cambridge University Press; 2003. 62–89.
52. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med.* 2006; 3: e265.
53. Pitcher JB, Schneider LA, Burns NR, et al. Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *J physiol.* 2012; 590(22): 5827-44.
54. Haywood K, Getchell N. *Life Span Motor Development.* 6th ed. Human Kinetics; 2014. p. 3 – 19.
55. Magill RA. *Motor learning and control. Concepts and applications.* 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2001.
56. Guerra MQDF. Correção da idade para identificação do atraso no desenvolvimento motor grosso de lactentes nascidos pré-termo. Tese [Doutorado em Saúde da criança e do adolescente] – Universidade Federal de Pernambuco; 2014.



57. Campbell SK. The child's development of functional movement. In: Campbell SK, Vander Linden DW, Palisano RJ. *Physical therapy for children*. 3 ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006. p.33-76.
58. Thelen E. Motor development. A new synthesis. *Am Psychol*. 1995; 50:79-95.
59. Forti-Bellani CD, Castilho-Weinert LV. Desenvolvimento motor típico, desenvolvimento motor atípico e correlações na paralisia cerebral. *Fisioterapia em Neurologia*. 2011; Curitiba, PR: Omnipax.
60. Papalia DE, Feldman RD. *Desenvolvimento humano*. 12 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 219-50.
61. Haumont D, Amiel-Tison C, Casper C, et al. NIDCAP and developmental care: a European perspective. *Pediatrics*. 2013; 132(2): e551-2.
62. Blauw-Hospers CH, Hadders-Algra M. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47(6): p.421-432.
63. Evensen KA, Skranes J, Brubakk AM, Vik T. Predictive value of early motor evaluation in preterm very low birth weight and term small for gestational age children. *Early Hum Dev*. 2009; 85: 511–8.
64. Greene MM, Patra K, Silvestri JM, Nelson MN. Re-evaluating preterm infants with the Bayley-III: Patterns and predictors of change. *Res dev disabil*. 2013; 34(7): 2107-17.
65. Fernandes LV, Goulart AL, Santos AMND, Barros MCDM, Guerra CC, Kopelman BI. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(6): 471-8.
66. dos Santos ESL, de Kieviet JF, Königs M, van Elburg RM, Oosterlaan J. Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early hum dev*. 2013, 89(7): 487-96.
67. Bayley N. *Bayley scales of infant and toddler development*. 3 ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006.
68. Bayley, N. *Bayley Scales of Infant Development*. 3 ed: Technical manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006.
69. Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE. Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neurosci Biobehav R*. 2010; 34: 269–84.
70. Lima A, Bakker J. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(3): 341-51.
71. Mesquita RC, Covolan RJ. Estudo Funcional do Cérebro através de NIRS e Tomografia Óptica de Difusão. *Neurociências e Epilepsia*. 2008; 147.

72. Boas D A, Elwell CE, Ferrari M, Taga G. Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. *Neuroimage*. 2014; 85: 1-5.
73. Wolf M, Greisen G. Advances in Near-Infrared Spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 807–34.
74. Becker Junior V, Wichert-Ana L, Silva RPLFD, et al. Neurovascular coupling and functional neuroimaging in epilepsy. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2009; 15(1): 30-6.
75. Gervain J, Mehler J, Werker JF, et al. Near-infrared spectroscopy: a report from the McDonnell infant methodology consortium. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2011; 1(1): 22-46.
76. Pellicer A, Bravo MC. Near-infrared spectroscopy: A methodology-focused review. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011; 16: 42-9.
77. de Oliveira SR, Machado ACCP, Miranda DM, et al. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho como ferramenta auxiliar no estudo do desenvolvimento infantil. *Rev Paul Pediatr*. 2015; 33(2): 230-40.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a atividade hemodinâmica cortical em resposta à estimulação motora, em crianças nascidas pré-termo e a termo, aos seis e aos 12 meses de idade corrigida e sua associação com o desenvolvimento motor.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a atividade hemodinâmica cortical em resposta à estimulação motora em crianças nascidas pré-termo e a termo, aos seis e 12 meses, a partir da fNIRS.
- Avaliar o desenvolvimento motor de crianças nascidas pré-termo e a termo, aos seis e 12 meses, a partir da escala Bayley-III.
- Verificar a associação entre a atividade hemodinâmica cortical em resposta ao estímulo motor, e os resultados obtidos na avaliação do desenvolvimento motor a partir da escala Bayley-III de crianças nascidas pré-termo e a termo.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho e local do estudo**

Trata-se de um estudo de abordagem analítico-descritiva, quantitativa e longitudinal, 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 UFMG.

O INCT-MM é um dos 123 centros escolhidos pelo Governo Federal para integrar um 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.

O ACRIAR é um ambulatório multidisciplinar destinado ao atendimento de crianças provenientes da Unidade de Cuidados Progressivos Neonatal da Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG, com idade gestacional menor que 34 semanas e/ou peso ao nascer inferior a 1500g. As crianças são acompanhadas desde a alta hospitalar até os sete anos de idade. Esse serviço tem como objetivo o atendimento multidisciplinar e interdisciplinar de crianças nascidas pré-termo, proporcionando o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor, a abordagem de doenças prevalentes nesta população e desenvolvendo estratégias de intervenção precoce, visando prevenção e tratamento das sequelas associadas à prematuridade. Além do acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor e do crescimento, no ACRIAR trata-se doenças específicas das crianças nascidas pré-termo e outras doenças prevalentes até a idade de sete anos.

### **4.2 Participantes do estudo**

Os participantes do estudo foram crianças nascidas no HC-UFMG no período de janeiro de 2013 a julho de 2014. Os mesmos foram distribuídos, de maneira não pareada e respeitando os critérios de elegibilidade previamente definidos, em dois grupos: grupo pré-termo (GPT) e grupo a termo (GT).

Os critérios de inclusão no GPT foram ter nascido com IG abaixo de 34 semanas e estar em acompanhamento no ACRIAR. A IG escolhida para formar o GPT considerou o critério de recrutamento do ACRIAR, que só atende crianças com idade gestacional menor que 34 semanas. Crianças nessa condição apresentam maior risco para morbidades, associado

à imaturidade de diversos sistemas orgânicos<sup>1,2</sup> que podem ter implicações para o desenvolvimento neuropsicomotor.

O critério de inclusão no GT foi ter nascido com IG igual ou maior que 37 semanas. A determinação da IG baseou-se na história obstétrica da mãe (data da última menstruação) e/ou na ultrassonografia obstétrica realizada em, no máximo, 12 semanas de gestação<sup>3</sup>.

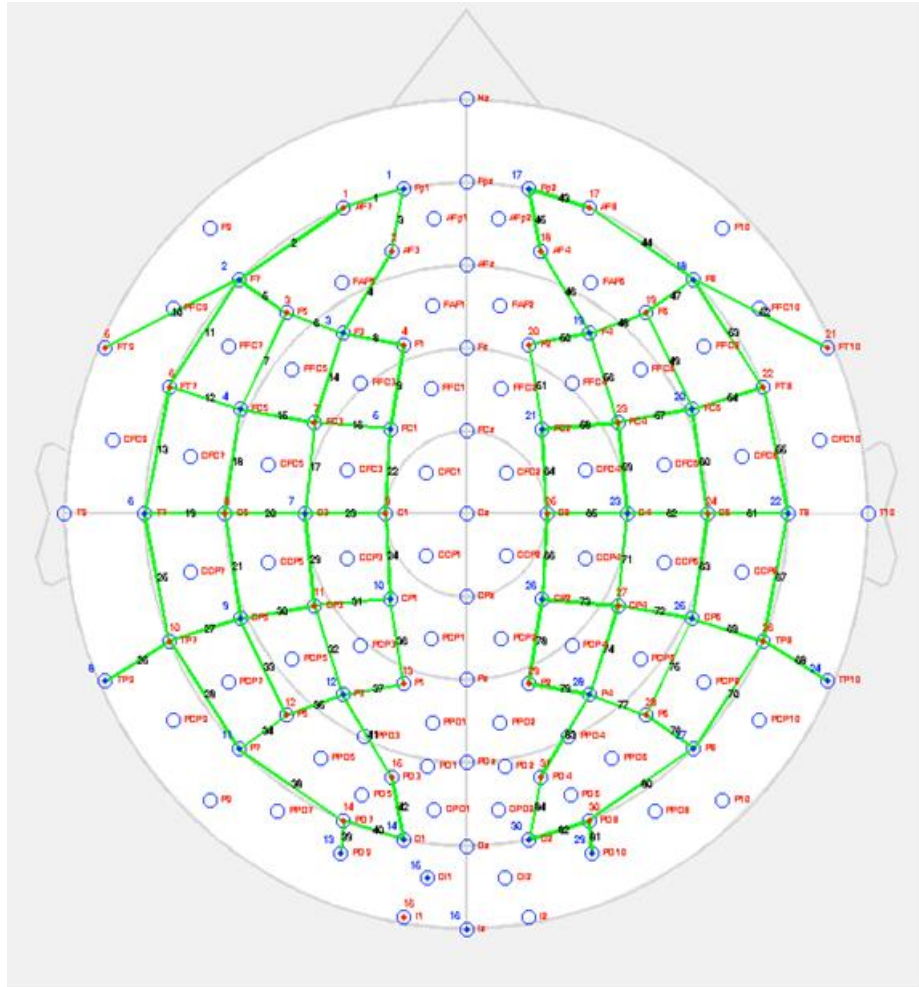
Os critérios de exclusão para os dois grupos foram: presença de síndromes genéticas ou malformações congênitas; Apgar menor que sete no quinto minuto; diagnóstico por neuroimagem de leucoencefalomalácia periventricular (LPV), hidrocefalia, ou hemorragia peri-intraventricular (HPIV) graus III e IV, de acordo com a classificação de Papile<sup>4</sup>; cardiopatias congênitas sintomáticas; paralisia cerebral; deficiência auditiva (alteração no exame de Triagem Auditiva Neonatal – TANE), deficiência visual (cegueira ou baixa visão).

### **4.3 Medidas**

#### **4.3.1 Avaliação da atividade hemodinâmica cortical – fNIRS**

O instrumento fNIRS utilizado nesse estudo foi um equipamento NIRx NIRScout Tandem 1616 (Glen Head, EUA), com o método de iluminação por onda contínua. Os dados foram adquiridos a uma taxa de amostragem de 3,67 Hz. Os comprimentos de onda utilizados foram 780 e 850 nm. Esses comprimentos de onda foram escolhidos a fim de maximizar a sensibilidade à variação da concentração de hemoglobina (Hb). Para isso, é necessário escolher pelo menos um comprimento de onda antes e outro depois de 805 nm, ponto onde os coeficientes de absorção de HbO e HbR se equivalem<sup>5</sup>.

Utilizamos uma combinação de 30 fontes e 28 detectores que formaram 84 canais dispostos sobre o escalpo cobrindo, bilateralmente, as regiões frontal, parietal, temporal e occipital, seguindo a orientação do Sistema Internacional 10-20 de EEG<sup>6</sup> (Figura 4). A distância entre a fonte e o receptor que formou cada canal variou de 1,9 a 3,5 cm, dependendo da localização dos mesmos.



**Figura 4: Geometria utilizada na disposição dos canais para o exame de espectroscopia.** Os 84 canais estão representados pelas linhas verdes. Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A avaliação da atividade hemodinâmica cortical foi considerada funcional (fNIRS), visto que utilizou de paradigmas de estimulação motora durante a realização do exame de espectroscopia. O estímulo motor utilizado consistiu na vibração produzida por um micro motor de corrente contínua de 6 mm x 10 mm, frequência de  $133 \pm 25$  Hz (Coreless motor 9321). Durante o exame de espectroscopia foram administradas oito apresentações de oito segundos do estímulo, intercalado por intervalos de “descanso” de 20 segundos. O estímulo foi aplicado sempre na mão direita da criança. Esse protocolo foi adaptado do estudo de Hespos et al.<sup>7</sup>, que obteve sucesso na estimulação do córtex motor de crianças de quatro a nove meses de idade e cuja resposta hemodinâmica também foi avaliada a partir da fNIRS.

A frequência da vibração utilizada nessa pesquisa é compatível com as fontes de vibração recomendadas no estudo citado. Além disso, a frequência média de 133 Hz é adequada à captação pelos mecanorreceptores da pele, em especial os corpúsculos de Pacini, que são receptores de adaptação rápida às deformações teciduais e, portanto, ótimos

detectores de vibração mecânica, detectando vibração na faixa de 30 a 800 Hz<sup>8</sup>. A adequabilidade da aplicação do estímulo na mão da criança se justifica pelo fato de que, na palma da mão, os campos receptivos dos corpúsculos de Pacini são amplos, cerca de 50% da inervação sensorial da mão<sup>8</sup>.

#### 4.3.2 Avaliação do desenvolvimento motor

As crianças foram avaliadas quanto às habilidades motoras a partir da Bayley-III, que consiste em um instrumento padronizado destinado a avaliar o desenvolvimento de crianças entre um e 42 meses de idade<sup>9</sup>. As Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil são consideradas o instrumento mais amplamente usado para avaliar o progresso do desenvolvimento nos primeiros anos de vida<sup>10,11</sup>.

A opção pela utilização da Bayley-III se deu pelo fato desta ser uma escala frequentemente utilizada em pesquisas nacionais e internacionais para a avaliação do desenvolvimento de crianças em contexto clínico e de pesquisa<sup>12,13</sup>.

A escala motora é composta pelos testes motor fino e motor grosso. A motricidade fina é avaliada em 66 itens que compreendem as habilidades de preensão, integração perceptual-motora, planejamento motor, resposta à informação tátil, alcance e recuperação de objetos, dentre outras. O teste motor grosso é composto por 59 itens que avaliam componentes estáticos (ex. sentar, em pé) e dinâmicos do movimento (ex. locomoção e coordenação), equilíbrio, planejamento motor, dentre outros<sup>9</sup>.

A partir da aplicação da escala motora foi obtido o escore bruto, que corresponde à soma da pontuação alcançada pela criança em cada item do teste. Posteriormente, o escore bruto foi convertido em escore balanceado de acordo com a idade da criança. O escore balanceado foi, então, transformado no escore composto padronizado, que tem média normativa de 100 pontos e desvio padrão de 15 pontos, variando de 40 – 160 pontos<sup>9</sup>.

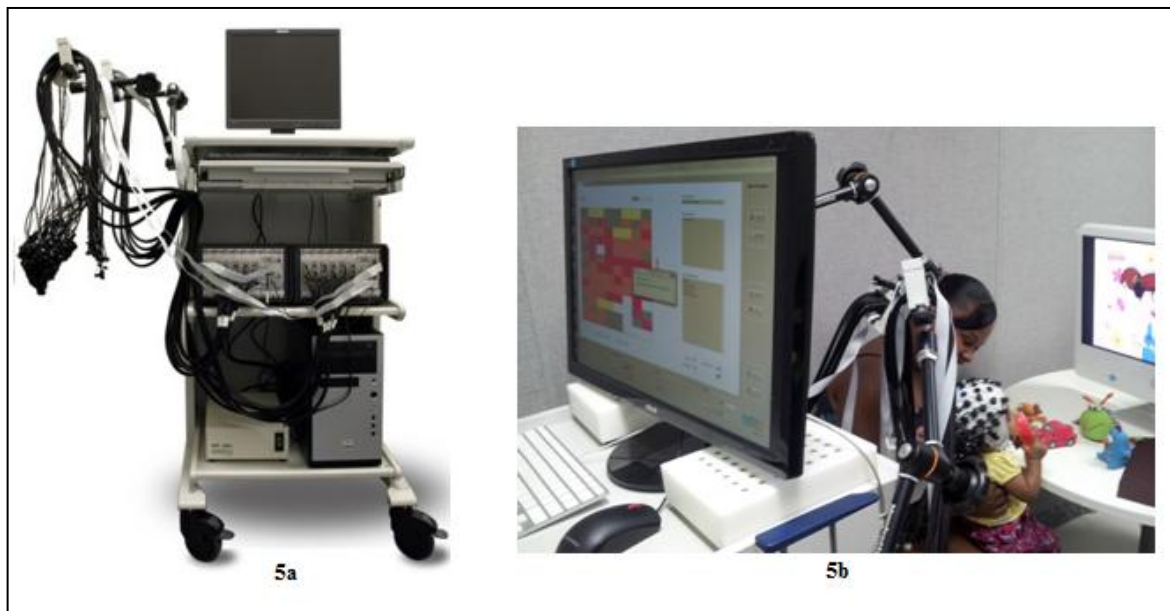
#### 4.4 Procedimentos

A seleção das crianças participantes foi realizada a partir da análise de prontuários, respeitando os critérios de elegibilidade previamente descritos. Após a identificação das crianças elegíveis, fez-se o convite para a participação no estudo, a partir do contato pessoal com os pais/responsável legal pela criança. Nesse momento, os mesmos foram informados

dos objetivos do estudo, dos procedimentos a serem realizados e da voluntariedade da participação.

As crianças de ambos os grupos foram avaliadas quanto ao desenvolvimento motor e a atividade hemodinâmica cortical em resposta à estimulação motora nas idades de seis e 12 meses. Para as crianças do GPT foi considerada a idade corrigida<sup>14</sup>.

As idades de avaliação de seis e 12 meses foram escolhidas por compreender um período marcado pelo intenso crescimento e desenvolvimento cerebral<sup>15</sup>, associado à emergência de importantes habilidades motoras e comportamentais<sup>16-18</sup>. Vale destacar que a partir dos seis meses a criança apresenta respostas comportamentais mais evidentes e uma maior estabilidade postural, facilitando o manuseio e a identificação de respostas<sup>19</sup>.



**Figura 5: Aquisição de dados a partir da fNIRS.** A figura 5a representa o equipamento usado para aquisição dos dados de fNIRS . A figura 5b representa o cenário de aquisição de dados de fNIRS. Fonte: Arquivo pessoal do autor.

As avaliações foram realizadas em uma única sessão. A avaliação da atividade hemodinâmica cortical foi realizada em uma sala reservada, com poucas distrações, em ambiente com proteção acústica, situado no INCT-MM (Figura 5).

Durante todo o protocolo de avaliação da atividade cortical, a criança permaneceu sentada no colo de um dos pais ou do cuidador e foram respeitados os horários e necessidades das mesmas em relação ao sono, fome e cansaço. O estímulo foi aplicado sempre pela mesma



pesquisadora. O exame era interrompido caso a criança apresentasse sinal de sonolência ou agitação. Durante a coleta, uma ficha individual descritiva do comportamento de cada criança foi preenchida, nessa ficha foi registrado o tempo inicial e final de cada estímulo aplicado, além de intercorrências durante o exame (por exemplo, se a criança chorou, bateu a mão sobre a mesa, mudou de posição no colo da mãe, entre outras). Essas informações foram usadas posteriormente durante o processo de análise dos dados, para extrair interferências no sinal da fNIRS. Para manter a atenção da criança, um único vídeo infantil silencioso foi apresentado às crianças durante todo o tempo de coleta. A duração média de todo o processo de avaliação da fNIRS foi de 50 minutos

O desenvolvimento motor foi avaliado em uma sala do ACRIAR, com boa iluminação e ventilação e poucos estímulos distrativos. A escala motora foi aplicada por uma única pesquisadora, previamente treinada na aplicação da Bayley-III.

Para excluir a possibilidade de alterações morfológicas cerebrais, todas as crianças que compõem o GT foram submetidas a exame de USTF no primeiro mês de vida. Todas as crianças pré-termo incluídas no estudo já haviam realizado o USTF como parte da rotina assistencial da Unidade Neonatal. Nesse caso, foi considerado sempre o resultado do último exame realizado a partir da 36<sup>a</sup> semana de IG<sup>20,21</sup>.

Após cada avaliação, as famílias foram orientadas sobre o desempenho da criança nos testes. Os participantes que apresentaram escore menor que 85 na escala motora da Bayley-III foram encaminhados para acompanhamento pediátrico, no próprio serviço.

A fim de caracterizar a amostra estudada, dados secundários foram extraídos dos prontuários das crianças e de questões feitas aos pais ou cuidadores, utilizando um protocolo elaborado para a análise documental (APÊNDICE 3). Apesar de o protocolo compreender um número extenso de variáveis, foram incluídas, nesse estudo, somente as variáveis descritas a seguir. As demais serão utilizadas em análises futuras.

a) variáveis perinatais: PN, IG, sexo, dias de internação na unidade neonatal, HPIV graus I e II de acordo com a classificação de Papile<sup>4</sup>, ROP caracterizada pelo estadiamento por gravidade de acordo com a classificação internacional de retinopatia da prematuridade<sup>22</sup>, enterocolite necrozante considerando somente o estágio II-A ou maior segundo a classificação de Bell modificada<sup>23</sup>, displasia brocopulmonar definida como dependência de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias associada a alterações radiológicas<sup>24,25</sup>

b) variável socioeconômica: nível socioeconômico classificado de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) – 2013<sup>26</sup> (ANEXO 1).

O CCEB é um instrumento destinado a estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, a partir da alocação em classes econômicas. Foi utilizada a versão 2013, que consistia na versão mais atual disponível no início da coleta de dados. O instrumento pontua tanto a posse de itens no domicílio como o grau de instrução do chefe da família. O CCEB-2013 distribui as famílias em seis classes, de acordo com a pontuação obtida (A, B1, B2, C1, C2, DE). Essas classes podem ser transformadas em estimativas de renda média bruta familiar mensal<sup>26</sup>. Para fins de análise, optamos por agrupar essas seis classes em dois grupos: um grupo contendo as classes A, B1 e B2 e outro grupo contendo as classes C1, C2, D/E.

#### **4.5 Tamanho amostral**

Ainda não há um protocolo bem definido a ser seguido em experimentos ópticos com fNIRS, nem valores de referência que possibilitem um cálculo amostral cujo desfecho seja o resultado do exame de espectroscopia. Entretanto, desde que se obtenha uma taxa sinal ruído satisfatória para gerar imagens ópticas, se tem assumido que um mínimo de 10 participantes por grupo já seria suficiente para detectar diferenças e estabelecer comparações entre os grupos, considerando a variabilidade inerente ao comportamento infantil<sup>7</sup>. Portanto, não foi realizado cálculo amostral. As crianças participantes foram as que atenderam aos critérios de inclusão e nasceram entre janeiro de 2013 a julho de 2014.

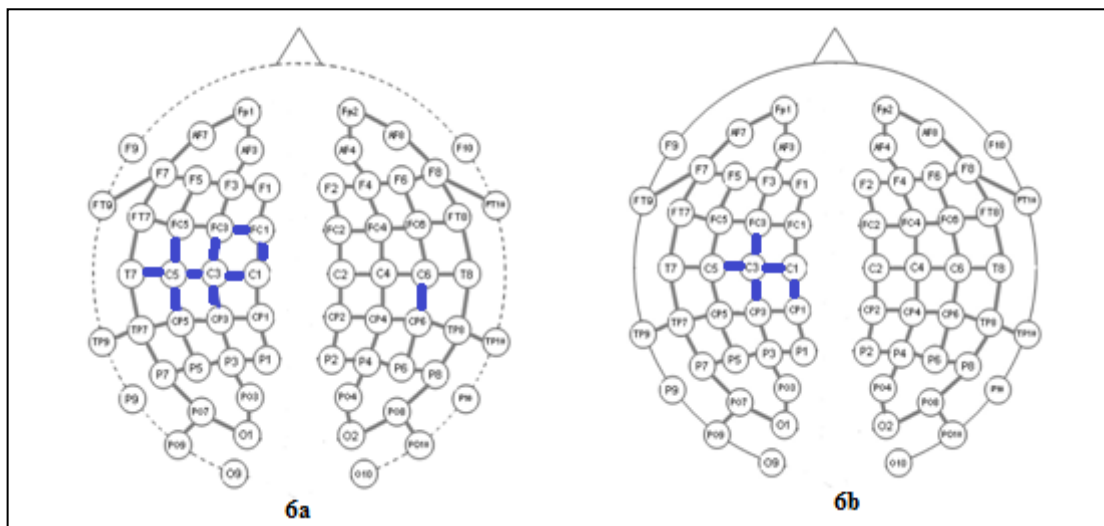
#### **4.6 Análise dos dados**

##### *4.6.1 Análise da atividade hemodinâmica cortical – fNIRS*

Os dados referentes à avaliação da atividade hemodinâmica cortical em resposta ao estímulo motor foram pré-processados no *software* nirsLAB-v2014.0 (NIRx Medical Technologies, Glen Head, EUA).

Na etapa de pré-processamento as intensidades detectadas foram filtradas entre 0,03 Hz e 0,5 Hz. Esses filtros foram utilizados com a finalidade eliminar interferências no sinal óptico de origem fisiológica (batimentos cardíacos, respiração) e artefatos gerados por movimentação excessiva da criança e ruídos. Esses valores foram definidos tendo como base as frequências mínima e máxima esperadas para a resposta hemodinâmica devido ao experimento. Ainda no pré-processamento, foram computados os estados hemodinâmicos (isto é, as concentrações de HbO e HbR) utilizando a Lei de Beer-Lambert modificada.<sup>27</sup>

A etapa seguinte consistiu no pós-processamento dos dados, utilizando uma rotina criada no MATLAB versão 7.12.0 (R2011a). Nessa fase, foi calculada a resposta hemodinâmica média em cada canal através de todos os ensaios, de 5 segundos antes do início do estímulo até 20 segundos depois do início da estimulação. Nessa janela temporal, a significância estatística de cada canal foi calculada, tanto para HbO quanto para HbR, usando o valor estatístico Z. Os valores de Z de HbO e HbR foram combinados para estimar o índice óptico de ativação para cada canal. Os canais que apresentaram ativação significativa (considerada como valor de índice óptico positivo) em pelo menos 50% das crianças foram selecionados para posterior análise estatística de grupos, gerando uma região óptica de interesse (ROI) para cada idade. Os canais selecionados estão apresentados na figura 6.



**Figura 6: Canais selecionados para análise estatística de grupos** aos seis meses (6a) e aos 12 meses (6b), que correspondem à região óptica de interesse (ROI) para a amostra total em cada idade.

O passo seguinte consistiu em calcular a resposta média de HbO e HbR na ROI para cada sujeito, considerando a janela temporal de 5 a 15 segundos após o início da estimulação. Posteriormente, para cada grupo, foram calculadas a resposta média de HbO e HbR de todos os sujeitos que apresentaram ativação significativa na ROI, gerando uma série temporal média de resposta hemodinâmica por grupo. Além disso, a partir dessa análise foram gerados os gráficos de ativação para cada grupo.

Continuando a análise de grupos, as séries temporais médias foram usadas para a análise quantitativa da resposta hemodinâmica, sendo calculadas as seguintes respostas (tanto para HbO quanto para HbR): o tempo para atingir a máxima variação de Hb (TMax); a

máxima amplitude da curva de Hb (AMax) e a resposta integrada (RI), considerada como a área sob a curva de HbO ou de HbR.

Para análise de correlação com o escore motor da Bayley-III, também foram gerados valores individuais de TMax, AMax e RI, para HbO e HbR.

#### 4.6.2 Análise estatística

A análise estatística foi realizada a partir do *Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer* (SPSS 19.0)<sup>28</sup>.

A caracterização dos grupos estudados foi feita por meio de estatística descritiva. As variáveis contínuas foram expressas por medidas de tendência central e dispersão e as variáveis categóricas por frequências.

Para testar a normalidade dos dados foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram comparadas a partir do teste Qui-quadrado e as variáveis contínuas pelo teste *t de student* para amostras independentes quando apresentaram distribuição paramétrica ou pelo Mann-Whitney, quando a distribuição foi não-paramétrica.

Os dados quantitativos de fNIRS obtidos na análise de grupos (Tmax, AMax e RI) foram expressos como média e desvio padrão e comparados a partir do teste rank sum de Wilcoxon, que é equivalente ao U-teste Mann-Whitney.

As análises de correlação entre os resultados de fNIRS e o escore motor da Bayley-III foram realizadas a partir do teste de correlação de Spearman (quando as variáveis apresentaram distribuição não-paramétrica) ou Pearson (para as variáveis paramétricas).

#### 4.7 Aspectos éticos

A coleta de dados foi precedida pela aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, sob parecer nº: ETIC 214.805 (ANEXO 2) e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 4). Todos os demais documentos relacionados aos aspectos éticos são apresentados como Anexos 3, 4, 5 e 6.

Todas as fases deste estudo foram desenvolvidas respeitando-se as determinações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde<sup>29</sup> que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

## REFERÊNCIAS

1. Avroy A. Fanaroff, Jonathan M Fanaroff. Alto Risco em Neonatologia. 6ed: Elsevier Brasil, 2015.
2. Nomura RMY, Miyadahira S, Francisco RPV, d. Okatani, m. Zugaib. Avaliação da maturidade fetal em gestações de alto risco: análise dos resultados de acordo com a idade gestacional. *Rev Ass Med Brasil* 2001; 47(4): 346-51.
3. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417-23.
4. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evaluation of subependymal haemorrhage: a study of children with a birthweight less than 1,500 g. *J Pediatr.* 1978; 92:529-34.
5. Mesquita, Rickson C., and Roberto JM Covolan. "Estudo Funcional do Cérebro através de NIRS e Tomografia Óptica de Difusão." *Neurociências e Epilepsia* (2008): 147.
6. Nicole-Carvalho V. Eletroencefalografia. In: Gonçalves e Silva GE, Valença MOS. *Neurologia clínica*. Pernambuco: Editora Universitária-UFPE; 2003. p. 572-604.
7. Hespos SJ, Ferry AL, Cannistraci CJ, Gore J, Park S. Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants. In: Roe AW, editor. *Imaging the Brain with Optical Methods*. New York: Springer. 2010; 159-176.
8. Gardner EP, Johnson KO. O tato. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum AS, Hodspeth AJ. *Princípios de neurociências*. 5ed. Porto Alegre: AMGH; 2014. p. 434-461.
9. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. San Antonio (TX): The Psychological Corporation. 2006.
10. Greene MM, Patra K, Nelson MN and Silvestri JM. Evaluating preterm infants with the Bayley-III: patterns and correlates of development. *Res dev disabil.* 2012; 33(6): 1948-1956.
11. dos Santos ESL, de Kieviet JF, Königs M, van Elburg RM, and Oosterlaan J. (2013). Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early hum dev.* 2013; 89(7): 487-496.
12. Johnson S, Moore T, Marlow N. Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used? *Pediatric Research.* 2014; 75: 670-674.
13. Lung FW, Chen PF, Shu BC. Predictive and construct validity of the Bayley Scales of Infant Development and the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence with the Taiwan Birth Cohort Study Instrument. *Psychological Reports.* 2012; 111(1): 83-96.

14. American Academy of Pediatrics. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2008; 114(5): 1362–1364.
15. Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith J.K. et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *The Journal of Neuroscience*. 2008; 28(47): 12176-12182.
16. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*. 1998; 27:184-8.
17. Gilmore JH, Shi F, Woolson SL, Knickmeyer RC, Short SJ, Lin W, et al. Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *CerebCortex*. 2012; 22(11): 2478-85.
18. Counsell SJ, Edwards AD, Chew AT, Anjari M, Dyet LE, Srinivasan L, et al. Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. *Brain*. 2008; 131(12):3201-8.
19. Formiga KMRC and Linhares MBM. Motor development curve from 0 to 12 months in infants born preterm. *Acta Paediatrica*. 2011; 100(3), 379-384.
20. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society *Neurology*. 2002; 58 (12): 1726–1738.
21. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev*. 2006; 82: 827-35.
22. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al.. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade. *ArqBras Oftalmol*. 2007; 70(5): 875-83.
23. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *PediatrClin North Am*. 1986; 33:179-201.
24. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J RespirCrit Care Med*. 2001; 163:1723-9.
25. Hansen TW, Wallach M, Dey AN, Boivin P, Vohr B, Oh W. Prognostic value of clinical and radiologic status on day 28 of life for subsequent course in very low birthweight (<1500 g) babies with bronchopulmonary dysplasia. *PediatrPulmonol*. 1993;15:327-31.
26. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica brasil. [Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>].
27. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23: 341-51.

28. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY. IBM Corp. 2010.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Res. CNS 196/96. BioÉtica 1996; 4 Suppl:15-25.

## 5 RESULTADOS

Foram avaliadas 84 crianças (43 GPT e 41 GT) entre outubro de 2013 e dezembro de 2015. Aos seis meses, obtivemos 73 (38 GPT e 35 GT) avaliações do desenvolvimento motor e 51 (25 GPT e 26 GT) dados de fNIRS. Aos 12 meses, 57 crianças (32 GPT e 25 GT) retornaram para a avaliação. Todas elas realizaram a avaliação do desenvolvimento motor e obtivemos 35 (19 GPT e 16 GT) dados de fNIRS. Um subgrupo de 22 crianças (12 GPT e 10 GT) completou todas as avaliações nas duas idades.

Os resultados foram descritos em dois artigos originais:

O artigo original 1 apresentou os resultados das 51 crianças que realizaram ambas as avaliações (Bayley-III e fNIRS) aos seis meses. Os grupos foram comparados quanto ao desenvolvimento motor (Bayley-III) e a atividade hemodinâmica cortical (fNIRS). Além disso, o artigo apresenta os resultados da análise de associação entre os dados de fNIRS e a escala motora da Bayley-III. Nesse artigo, foram usados os valores de índice óptico de ativação para calcular as medidas de correlação com a escala motora da Bayley-III.

O artigo original 2 apresentou os resultados das 35 crianças que realizaram ambas as avaliações (Bayley-III e fNIRS) aos 12 meses. Assim com no artigo original 1, foram apresentadas as comparações do desenvolvimento motor e da atividade hemodinâmica cortical entre os grupos, além da associação entre os resultados da escala motora e os dados de fNIRS aos 12 meses.

O artigo original 1 utilizou o índice óptico de ativação como variável para a correlação com a Bayley-III. Esta é uma medida combinada dos valores de escore Z para HbO e HbR e fornece uma informação sobre qual área ativada se associa com o desenvolvimento motor. O índice óptico de ativação é uma medida relativa que indica o quanto a atividade em cada canal contribuiu para a média de atividade dos 84 canais utilizados. Entendendo a necessidade da utilização de uma medida que conferisse maior informação sobre a resposta de ativação cortical, foram desenvolvidas medidas de área sob a curva, latência e magnitude da resposta cortical (TMax, AMax e RI). Por esse motivo, optamos por incluir também, no artigo original 2, uma breve descrição dos resultados obtidos aos 6 meses e refizemos as análises de correlação nessa idade, porém, utilizando as variáveis TMax, AMax e RI.



## 5.1 Artigo original (1)

**Title:** Cortical activity in response to a motor stimulation measured by fNIRS compared to motor development assessment in six-month-old preterm and full-term infants – how good are they in these populations?

**Authors:** Suelen Rosa de Oliveira<sup>1\*</sup>, Ana Carolina Cabral de Paula Machado<sup>1</sup>, Paulo Henrique Paiva de Moraes<sup>1</sup>, Jonas Jardim de Paula<sup>1</sup>, Leandro Augusto Braga<sup>1</sup>, Maria Juliana Silvério Nahin<sup>1</sup>, Lívia de Castro Magalhães<sup>1</sup>, Sérgio Luiz Novi<sup>2</sup>, Rickson C. Mesquita<sup>2</sup>, Débora Marques de Miranda<sup>1</sup>, Maria Cândida Ferrarez Bouzada<sup>1</sup>

### **Institutional affiliation:**

<sup>1</sup>School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>2</sup>Institute of Physics, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

### **\* Correspondence:**

Suelen Rosa de Oliveira. Rua Nunes Viana, 145, bairro Pedra Branca, Caeté – Minas Gerais. Brasil. CEP: 34.800-000. E-mail: sufmg@yahoo.com.br

### **Abstract**

Preterm birth is associated with greater risk for deficits in neurodevelopment, and motor development seems to be one of the most affected areas. Nevertheless, the relationship between cortical activity and motor performance as well as the instruments currently available for motor development assessment in preterm infants have been insufficient, especially at an early age. This study aims to compare cortical activity during motor stimulation measured by Functional Near Infrared spectroscopy (fNIRS) and motor development measured by Bayley Scales of Infant Development 3th edition – Bayley-III. A cross-sectional study of 73 six-month old infants was developed (38 preterm and 35 full-terms). Although the groups were similar in the motor development as measured by Bayley-III, differences in cortical hemodynamic response were identified between preterm and full-term infants, both in terms of activated area, as well the dynamic aspects of cortical response. Preterm infants showed a wider activated area and a higher latency for cortical response. Cortical activity in the left sensorimotor region was positively associated with motor development measured by Bayley-III in total sample. The results suggested that fNIRS can become a suitable auxiliary tool to investigate early childhood motor development.

**Keywords:** Near-Infrared Spectroscopy, premature infant, sensorimotor cortex, infant development, functional activation.

## 1 Introduction

Premature infants are at high risk for neurodevelopmental impairment (Velikos et al., 2015) even in the absence of any identifiable event involving possible brain injury. Motor development is one of the most affected area by premature birth, potentially causing a large number of limitations in later life (Goyen and Lui, 2002). Advanced motor skills are determined by brain and neuromuscular maturation (Spann et al., 2014), in addition to factors such as physical growth, caregiving practices, opportunities for practicing emerging skills and favorable emotional, social and environmental conditions (Adolph et al., 2003; Moreira et al. 2014). Difficulties in motor skills may suggest the presence of neurological or perceptual problems.

Several studies using the Bayley Scales of Infant Development (BSID) in premature infants, mostly at the corrected age of 2, reveal that cognitive, language and motor neurodevelopment is delayed at this vulnerable age (Greene et al., 2012; Månsson and Stjernqvist, 2014). The BSID is the most commonly used instrument to assess early development both in clinical practice and research settings. The last edition, the Bayley-III, includes five distinct scales to assess cognitive, receptive/expressive communication, social-emotional, adaptive behavior, and fine/gross motor development (Bayley, 2006a). Parent-report questionnaires allow the assessment of social-emotional and adaptive behavior, such as it affects normal daily living and the social-emotional milestones at certain ages (Aarnoudse-Moen et al., 2009). The evaluation of the aforementioned domains not only allows caregivers to understand children's performance, it also generates recommendations to facilitate the development (Bayley, 2006a) as well discriminate specific problems in order to target early intervention programs (Bayley, 2006b).

Since human neurodevelopment is a dynamic interplay between biology and environment, which can be changed by interventions in one of these features, it is interesting to have accurate instruments to identify disabilities and to predict the development of a prematurely born infant (Fernald et al., 2009). In this sense, the BSID has shown a moderate predictive value (about 12% of explained variance) for later motor function in preterm infants (<32 weeks or 1500 g) evaluated up to the third year of life (dos Santos et al., 2013). Thus, a large proportion of the variance remains unexplained, underlining the importance of enhancing

prediction of developmental outcomes in preterm children and to develop complementary tools to assess the motor development of preterm infants.

In this context, Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS) has been identified as a promising technique for child development studies offering greater safety and operability (Boas et al., 2014). The principles of fNIRS are based on the fact that neural activity is accompanied by changes in oxygenation of the blood and also in volume and in cerebral blood flow (Lloyd-Fox et al., 2012). Thus, different wavelengths within the near infrared spectrum (780-2500 nm) are used, capturing different absorption and scattering of light characteristics in the biological tissue. Changes in concentration of oxyhemoglobin (HbO), deoxyhemoglobin (HbR) and total hemoglobin (HbT) are calculated, which allows one to evaluate quantitatively and qualitatively hemodynamic and cortical activation.

Considering the Bayley Scales limitations and the necessity for improved means to assess motor skills in preterm infants, we compared, in a transversal study, six-month-old preterm and full-term infants performing a motor task registering their cortical hemodynamic responses with fNIRS and its association with motor development results.

## **2 Materials and Methods**

### **2.1 Design**

This was a cross-sectional study performed between September 2013 and April 2015. Motor development and cortical activity assessments were evaluated during a single session, at six months of age. For preterm infants, we considered their corrected age. All parents gave their written informed consent and the study was approved by the Human Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Brazil. The study was in accordance to the Helsinki Declaration.

### **2.2 Participants**

Seventy-three infants participated in this study allocated to two groups: preterm and full-term. Both groups were born between 2013 and 2014 at the maternity unit of the UFMG University's Hospital. The preterm group included 38 infants born with gestational age (GA)

< than 34 weeks. They were recruited from the Institution's follow-up program for high-risk children (ACRIAR), however, infants with severe sensory impairments (blindness, deafness), cerebral palsy, genetic syndromes or any malformation, congenital heart defects, Apgar score less than 7 at five minutes, intraventricular hemorrhage (IVH) grade 3 or 4 and periventricular leukomalacia (PVL), were excluded. The full-term group included 35 infants paired for socio-economic risk and born at the same maternity hospital with more than 37 weeks of GA and without any known medical diagnoses or delays. All infants underwent cranial ultrasound to exclude brain morphological abnormalities.

We obtained fNIRS data from 51 infants (25 preterm and 26 full-term). The remaining 22 infants were tested but not included in the sample due to high motion artifacts caused by: i) crying during the experiment (n=16); ii) large head movements (n= 4) and; iii) stimulus refusal (n= 2). All 73 infants' motor development was assessed prior to the experient.

## **2.3 Procedures**

### **2.3.1 Characterization of the studied population**

In order to characterize the study sample, infant birth data, socioeconomic status (SES) and neonatal morbidities was collected from medical records and from protocols developed for document analysis. SES was assessed by the Brazilian Economic Classification Criterion – CCEB (ABEP, 2013). The CCEB is an economic segmentation tool that uses household characteristics (presence and number of some household items of comfort and degree education of the head of household) to classify population according to average monthly income in six groups: A (\$2,503 or higher), B1 (\$1,416), B2 (\$717), C1 (\$455), C2 (\$310) and D or E (up to \$209). Later, CCEB results were categorized in two groups considering monthly income values: “monthly income > \$455” and “monthly income < \$455”.

### **2.3.2 Motor development assessment**

Motor development was assessed using the motor scale of the BSID-III, that is composed by fine and gross motor subtests (Bayley, 2006a). The Bayley-III assesses developmental functioning through items administered in a structured play format. Scaled scores have a mean of 100 and a standard deviation of 15. Score below 85 (or 1 standard deviation) are

considered slight delay, below 70 (or 2 standard deviation) are classified as moderate delay and below 55 (or 3 standard deviation) as severely delayed. (Bayley, 2006b). The same researcher conducted all motor development assessments. After the evaluation, each infant's families received a brief feedback session regarding the results of the evaluation. Infants who scored on the delayed range on the Bayley were referred to pediatric follow-up at the Institution where the study was developed.

### **2.3.3 Cortical hemodynamic assessment**

We performed a motor functional activation experiment with a block paradigm. The motor stimulus consisted of a vibration produced by a micro direct current motor (Coreless motor 9321, 6x10 mm, 6200 R/min. or 103.3 Hz) that was held against the infant's right hand. This vibration frequency is suitable for detection by the skin mechanoreceptors, particularly, Pacinian corpuscles (Gardner and Johnson, 2012). Pacinian corpuscles are rapid adaptation receptors to tissue deformations, thereby being great mechanical vibration detectors. The suitability of the stimulus application in the infant's hand is justified by the facts that, in palms, the receptive fields of the Pacinian corpuscles are large, corresponding to nearly 50% of the hand's sensory innervation (Gardner and Johnson, 2012).

The motor stimulus was presented in 8 repetitions of blocks, consisting of 8 seconds (s) of continuous stimulation followed by a 20 s of a "rest" period between trials. Each infant contributed at least four blocks of motor data and no more than eight blocks in total. The infants were seated on their parent's lap for the duration of the trial. To reduce motion artifact during the experiment, they watched a colorful silent video throughout the data acquisition protocol.

### **2.3.4 NIRS acquisition**

The hemodynamic cortical activity in response to functional activation of motor areas was assessed by a continuous-wave NIRS equipment (NIRScout Tandem 1616, NIRx Medical Technologies, Glen Head, USA). The commercial system measures hemodynamic changes of HbO, HbR, and HbT concentrations using LED emitters at 760 and 850 nm wavelengths. In this study, we employed 30 sources and 28 detectors, providing 84 different source-detector combinations (channels) with source-detector distances ranging from 1.9 to 3.5 cm. The

optodes were bilaterally positioned in the frontal, parietal, temporal, and occipital areas, according to the International 10-20 System coordinates (Figure 1) (Klem et al., 1999). Before the sources and detectors were displaced in the infant's scalp, measurements of head circumference were taken, and the cap was placed on the infant's head at the indicator point from the distance between the ears and the nasion-to-inion distance.

## **2.4 Data Analyses**

### **2.4.1 fNIRS Data Processing and Analysis**

Hemodynamic data were preprocessed using nirsLAB-v2014.0 software (NIRx Medical Technologies, Glen Head, USA). Briefly, after acquisition, data were bandpass filtered between 0.003 and 0.5 Hz to eliminate physiological interference (mostly heartbeat, breathing) and high-frequency artifacts. Then, hemodynamic concentrations were computed from the measured intensity using the modified Beer-Lambert's law (Lima and Backer, 2011).

For individual analysis, the response of each channel was averaged across all trials from 5s prior to the start of stimulation until 20s after beginning of stimulation. In this time window, statistical significance of a single channel was computed independently from HbO and HbR using a z-score. The HbO and HbR z-scores were combined to estimate an optical index of activation for each channel. The channels that showed activation in at least 50% of the infants in the group were considered for later group statistical modeling analysis.

### **2.4.2 Statistical analysis**

We compared the preterm and full-term groups regarding motor development scores on Bayley-III, socioeconomic and perinatal data employing chi-square tests (categorical/ordinal data) or independent samples t-tests (linear/scale data), after verifying for normality of data. Quantitative data of cortical hemodynamic response (latency and magnitude of the activation) are expressed as the mean (M) and standard deviation (SD). Using Spearman's correlation, we estimated the association between cortical hemodynamic activity (by optical activation index) and Bayley-III scores in the total sample. Statistical significance was established at 0.05.

### 3 Results

Table 1 presents a summary of descriptive statistics for infant birth data, socioeconomic status (SES) and neonatal morbidities. Regards motor development assessment by Bayley-III, we did not observe differences between preterm and full-term groups in the motor score at six months of life (preterm:  $M = 102.95$ ,  $SD = 14.85$ ; full-terms:  $M = 109.00$ ,  $SD = 10.34$ ;  $p = 0.89$ ). However, upon hemodynamic response, preterm and full-term infants demonstrated significant differences as shown below. Regarding hemodynamic response due to motor stimulation, we observed a robust activation in the contralateral sensorimotor cortex in both groups. Preterms showed a significant HbO increase ( $0.40 \pm 0.04 \mu\text{M}$ ,  $p < 0.0001$ ) and HbR decrease ( $0.17 \pm 0.02 \mu\text{M}$ ,  $p < 0.0001$ ) in the channels located on the contralateral sensorimotor cortex. Across all full-term subjects, activation in the same region occurred in a wider area measured by the number of channels activated (Figure 2), with a significant HbO increase of  $0.42 \pm 0.03 \mu\text{M}$  ( $p < 0.0001$ ) and a significant HbR decrease of  $0.17 \pm 0.02 \mu\text{M}$  ( $p < 0.0001$ ). We did not observe any significant differences between the two groups regarding the activation's amplitude ( $p = 0.9$  and  $p = 0.4$  for HbO and HbR, respectively).

In addition, 13 preterm infants (60%) showed a significant HbO increase (HbR decrease) in the ipsilateral sensorimotor region ( $p < 0.001$ ). Ipsilateral activation was only observed in 7 full-term subjects (27%) and in a less significant change compared to the baseline ( $p = 0.02$ ), suggesting a more localized response in the full-term group.

The dynamical aspects of the cortical hemodynamic response are also different (Figure 3). The HbO changes in the contralateral sensorimotor cortex take a mean of  $10.3 \pm 0.9$  s to reach its maximum in the preterm group, which is significantly slower than the response found in the full-terms,  $8.2 \pm 0.9$  s ( $p = 0.03$ ). The time for HbR to reach its minimum did not vary between the groups ( $10 \pm 1.3$  s and  $9.3 \pm 0.8$  s for preterm and full-term groups, respectively). However, the integrated HbR response (measured as the area under the HbR response) varied significantly between groups ( $p = 0.03$ ). The preterm infants had a larger HbR decrease from baseline,  $32.9 \pm 2.5 \mu\text{M.s}$ . The full-terms had a mean HbR decrease of  $26.6 \pm 1.9 \mu\text{M.s}$  following motor stimulation in the contralateral hemisphere.

Correlations analyses identified the cortical hemodynamic response on left sensorimotor region (composed by FC3- C3 and C3-CP3 channels) as positively associated with motor

development measured by the Bayley-III in the total sample (FC3- C3: Spearman's rho = 0.315,  $p = 0.026$ ; C3-CP3: Spearman's rho = 0.337,  $p = 0.017$ ).

#### 4 Discussion

Using an event-related design, we were able to characterize the cortical hemodynamic response to motor stimulation in six-month-old infants. We observed that both preterm and full-term groups showed a robust activation response in the contralateral sensorimotor cortex. As expected, these findings are consistent with cortical activation in response to somatosensory stimuli described in other studies involving infant populations, using different techniques such as magnetoencephalography (MEG) (Nevalainen et al., 2015), NIRS (Hespos et al., 2009; Roche-Labarbe et al., 2014) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Arichi et al., 2010, 2012; Erberich et al., 2006). In this study, although full-term infants demonstrated a large area of response, activation was observed exclusively contralateral to the stimulus. Whereas, preterm group showed a bilateral response, and the contralateral activated area was smaller than in the full-terms.

Our results suggest that an extensive bilateral representation in the more immature brain is replaced by exclusive contralateral localization in infants, during more mature development stages (Erberich et al., 2006). The more extensive pattern of activation (bilateral activation), observed in the preterm group, may indicate a cortical maturity status, suggesting that the preterm cortex is less specialized than in term-born infants. Changes in localization can be viewed as a direct consequence of specialization (Johnson, 2000). One possible mechanism that converges to the specialization of the neural pathways is the selective pruning of inadequate synaptic connections and also the inhibition of alternative routes (Jacobs, 1999; Shrager and Johnson, 1996). Therefore, throughout the maturation process, fewer pathways are activated by a specific stimulus because most of them are tuned to other functions, thus the activated area by this stimulus becomes smaller (Johnson, 2000). In this example, we may assume that the sensorimotor activation tends to become unilateral as the cortex acquires greater specialization.

Another possible explanation for the bilateral activation, observed in preterm infants, is to consider that “brain’s resource constraints” may affect the level of cortical information processing (Just and Varma, 2007). This is a simple and inescapable consequence of the fact



that the brain, like all biological systems, is subject to hard constraints on bioenergetic and structural resources. In this case, an altered development in a particular brain structure, for example, as a result of preterm birth, may reduce the available resources in these regions, and additional regions will be permanently recruited because ‘the mechanism for shifting a function to a less specialized area is already in place (Just and Varma, 2007).

Additional evidence reinforces our findings of a more robust contralateral response (larger activated area) in full-term infants, which could be associated with lower corticomotor excitability observed in preterm infants. Higher corticomotor thresholds may reflect, at least in part, persistent reductions in the white matter integrity and functional connectivity in cortico-cortical and/or cortico-thalamic projections involving the primary motor cortex (Pitcher et al., 2012). Thus, we speculate that this difference in motor threshold could mean that, for the same stimulus, subjects with higher motor threshold may exhibit a lower number of activated neurons, reflecting a lower cortical area responding to the stimulus.

Our findings, however, are contradictory to those described by Archi et al. (2010, 2012). The authors observed a trend towards co-activation of the ipsilateral primary somatosensory cortex and associated sensorimotor areas with increasing age in a *f*MRI study in preterm and full-term newborns (Archi et al., 2012). In addition, they also report a more complex pattern or bilateral response with increasing age, in full-term and preterm at-term age, including activation of the supplementary and premotor areas, compatible with the complex patterns of response seen in adult studies (Archi et al., 2010).

Yet on the location of the cortical hemodynamic response, it is important to note that we designed the optical probe to cover the whole cortex. This optical displacement provided us the advantage over the majority of *f*NIRS that only evaluated the contralateral sensorimotor side of the stimulus. In our study, we were able to identify that the cortical response to somatosensory stimulation in six-month-old infants was mainly localized on the sensorimotor area, despite of the differences observed in terms of lateralization response of each group. This activation pattern not only reinforces the adequacy of the stimulus, but also rejects the occurrence of activation in unexpected cortical regions. Therefore, this optical design provided us the intrinsic advantage of investigating the activation response in a broader cortical region. This wider investigation is crucial since little is known of the changes in the physiology of the neural pathways that underlies de preterm birth. Even the neurophysiology

underlying motor development in neurologically healthy full-term children has not been properly characterized in the literature (Pitcher et al., 2011).

In regards to the temporality of cortical hemodynamic response, we observed a faster HbO dynamics in the full-term group. Recent studies have shown a maturational trend on parameters of the cortical hemodynamic response in terms of decreasing time-to-peak and an increasing positive peak amplitude associated with increasing age (Arichi et al., 2012; Colonnese et al., 2008). When evaluating the BOLD response (blood-oxygen-level dependent contrast) to passive motor stimulation of the right hand in preterm and full-term newborns and in adults, Arichi et al. (2012) found a significant lengthening in the median time-to-peak in the newborn preterm infants [11.25s (8.5–16)] in comparison to both the adult [5.38 s (4.5–9)] and newborn term infant [7.0 s (3–9)] groups.

These results are similar to those observed in our study and suggest that the time differences in cortical hemodynamic response between preterm and full-term infants is still evident at six-month-old infants. The physiological reasons underlying these dynamic differences are probably multifactorial and involve both the development of the neural network, as many stages of the neurovascular coupling culminate in the hemodynamic changes identified by the fNIRS and BOLD signals (Arichi et al., 2012; Harris et al., 2011). If we take into account the development of neural networks, one should consider that preterm birth affects the development and maturation of cortical pathways, including cortico-cortical and thalamo-cortical connections (Smyser et al., 2010). The motor and sensory areas appear particularly sensitive to events in late pregnancy since fetal development is rapid between weeks 20 and 37 GA (Eyre, 2003; Kapellou et al., 2006) and many of their networks are initially established during the second half of gestation (Smyser et al., 2010). Motor and sensory areas are one of the most common sites of perinatal brain damage probably due to their high sensibility aforementioned (Eyre, 2003). Infants born preterm, even in the absence of focal brain lesions, have reduced regional brain volumes, reduced development of both white and grey matter (de Kieviet et al., 2012), reduced cortical surface area and gyrification (Ajayi\_Obe et al., 2000; de Kieviet et al., 2012) and reduced corticomotor excitability (Pitcher et al., 2012), which can result in slower neural conduction rates in the preterm infant brain, lengthening the mean time to peak response in this group.

Another reasonable explanation for the higher latency of cortical hemodynamic response in preterm lies in the inherent processes to neurovascular coupling. Despite flow-metabolism coupling, which appears to operate even in the preterm newborn, these infants exhibit a longer mean transit time from the arterial to the venous compartment (Arichi et al., 2012; Roche-Labarbe et al., 2014) and lower baseline cerebral blood flow, due to the immature vascular system of premature infants (Roche-Labarbe et al., 2014). Furthermore, many neural and molecular mechanisms involved in neurovascular coupling may not mature at the same rate in the preterm and full-term brain and probably affects the response to functional activity, such as multiple signaling pathways encompassing perivascular astrocytes, vasoactive chemical agents (as local pH, pCO<sub>2</sub>, adenosine, NO), and collateral innervation of local blood vessels (Filosa, 2010; McCaslin et al., 2011; Wolf and Greisen, 2009).

The differences in integrated response of HbR (area under the HbR curve) between preterm and full-term group may reflect a lower activation response in premature infants. A study evaluating absolute values of HbR in preterms between 24 and 37 GA indicated that HbR values remained constant with increasing gestational age and did not correlate with the chronological age or with post menstrual age. This suggests that the differences in HbR values observed between different gestational age groups may not be associated with brain development (Roche-Labarbe et al., 2012). Considering that, in our study, there was no difference in the variation of HbO between groups and that HbR baseline values seems not to be affected by prematurity, the lower activation response could have resulted in lower demand for oxygen and, therefore, there was a greater drop of HbR in preterm-born infants. This may explain a larger integrated response of HbR. However, a better understanding of this phenomenon would be possible from absolute measurements of hemodynamic (such as cerebral blood flow and cerebral blood volume) and metabolic (metabolic oxygen consumption rate) components.

In this study, we also found that the increase in cortical hemodynamic activity in the left sensorimotor region was correlated with higher Bayley-III motor scores. Anatomically, the sensorimotor cortex is formed by the regions immediately before and after the central sulcus and is characterized as the main integration center of the sensory input and the motor output. It is noteworthy that both the anterior region, like the posterior region, contributes to the descending corticospinal tract, which influences the activity of motor neurons located in the dorsal spinal cord (Haines, 2013). Previous studies have shown the association between

neurodevelopmental outcomes and the brain status (Counsell et al., 2008; Rademaker et al., 2004). Conventional MRI data, volumetric measurements, brain metrics and surface-based analyses of cerebral cortex through MRI, have shown moderate to high predictive value for neurodevelopment, such as motor and cognitive outcomes, cerebral palsy and sensory impairments (see Mathur et al. 2010 for a review). It is widely hypothesized that white matter microstructural damage is a primary cause of neurodevelopmental impairment (Volpe, 2009). Thus, there has been a strong focus on white matter injury in premature infants, but few studies are directed to the influence of alterations in the functioning of the cortical gray matter and neurodevelopment, and it is not yet known whether these grey matter changes are a consequence of white matter injury or occur independently (Mathur et al., 2010). Therefore, an understanding correlation of neurobiology and behavior in preterm infant requires further efforts to clarify the individual and combined contributions of multiple risk factors, inherent to premature birth to neurodevelopmental outcomes. Assessments of brain status and neuropsychological skills are likely to play a critical role in deciphering these mechanisms (Gerry Taylor, 2015).

To our knowledge, this is the first report involving preterm and full-term infants at the age of six-months, evaluating the correlation between fNIRS measures and Bayley-III motor scale. It was not our intention to establish a causal relationship between motor development and cortical activity during motor stimulation because we understand that the relationship between neurobiology and behavior should be much more complex than the direct relationship between brain activity and behavioral response. The modest values of association between the two instruments (NIRS and Bayley-III), found in this study, reinforce this view.

In addition, the metric of cortical activity used in the analysis of correlation was a type of relative measurement obtained from a combination of HbO and HbR z-score during the experiment. We considered it important to calculate these associations using absolute quantitative measurements of cortical activity, which may be a field for future research. However, we believe that our study does not lose its relevance as it contributes to the scarce number of published fNIRS studies of neurodevelopment aspects of prematurity at early ages.

We investigated the relation between motor function and cortical activity without preselection of the infants on motor outcome. We believe that this is one of the limitations of our study and recommend future research to investigate the relationship between cortical activity and

motor performance in groups stratified by motor development outcome as well as prematurity. Another limitation of this study was the small sample size, which rendered unfeasible the stratification of premature infants in gestational age groups. Although the literature considers the sum of at least ten babies in each age group as sufficient to establish comparisons between them, even considering the inherent variability in children's behavior (Hespos et al., 2010), studies in larger populations could generate more robust results.

In conclusion, preterm infants at six-months of age have different cortical hemodynamic response compared with full-term infants, both in relation to the activated area and to the magnitude and dynamic aspects of the activation response. The cortical activity appears to be related, in some degree, to the motor performance exhibited by these infants. The results support the need for additional efforts to better understand the mechanisms involved in motor development in premature infants and suggest that fNIRS can become a suitable auxiliary tool for neurodevelopmental studies in early infancy.

## **5 Conflict of Interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## **6 Funding**

The authors declare that the research was conducted with financial support by Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG (project number 21550) and by the São Paulo Research Foundation – FAPESP (Proc. 2012/02500-8 and 2013/07559-3). Both funding sources had no involvement on the conduct of the research.

## **7 Acknowledgements**

We thank the “Fundação CAPES” and the “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico” (CNPq) for the PhD scholarship which allowed the execution of this work.

## **8 Author Contributions**

SR, AC, MC, participated in the conception, design, interpretation of data of the work and revising it critically; Moreover, of the final approval of the version to be published; Agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

DM, PH, JJ, LA, MJ, LC, participated in the conception and design of the work and revising it critically; Moreover, of the final approval of the version to be published; Agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

SL, RC, participated in the acquisition and analysis of data of the work and revising it critically; Moreover, of the final approval of the version to be published; Agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## 8 References

- Aarnoudse-Moens, C.S.H., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J.B., and Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 124, 717-728. doi: 10.1542/peds.2008-2816
- Adolph, K.E., Vereijken, B., and Shrout, P.E. (2003). What changes in infant walking and why. *Child Development*, 74, 475-497. doi: 10.1111/1467-8624.7402011
- Ajayi-Obe, M., Saeed, N., Cowan, F.M., Rutherford, M.A., and Edwards, A.D. (2000). Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *The Lancet*, 356, 1162-1163. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02761-6
- Arichi, T., Fagiolo, G., Varela, M., Melendez-Calderon, A., Allievi, A., Merchant, N., et al. (2012). Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *Neuroimage*, 63, 663-673. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.054
- Arichi, T., Moraux, A., Melendez, A., Doria, V., Groppo, M., Merchant, N., et al. (2010). Somatosensory cortical activation identified by functional MRI in preterm and term infants. *Neuroimage*, 49, 2063-2071. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.038
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. 2013. Accessed April, 24, 2006, <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=01>
- Bayley, III (2006a). Bayley Scales of Infant Development. 3rd edition: Administration manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.

- Bayley, III (2006b). Bayley Scales of Infant Development. 3rd edition: Technical manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Boas, D. A., Elwell, C. E., Ferrari, M., and Taga, G. (2014). Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. *Neuroimage*, 85, 1-5. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.033
- Colonnese, M.T., Philips, M.A., Constanine-Paton, M., Kaila, K., and Jasanoff, A. (2008). Development of hemodynamic responses and functional connectivity in rat somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*. 11 (1), 72–79. doi: 10.1038/nn2017
- Counsell, S. J., Edwards, A. D., Chew, A. T., Anjari, M., Dyet, L. E., Srinivasan, L., ... and Cowan, F. M. (2008). Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. *Brain*, 131(12), 3201-3208.
- de Kieviet, J.F., Zoetebier, L., Van Elburg, R.M., Vermeulen, R.J., and Oosterlaan, J. (2012). Brain development of very preterm and very low birth-weight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(4), 313-323. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04216.x
- dos Santos, E. S. L., de Kieviet, J. F., Königs, M., van Elburg, R. M., and Oosterlaan, J. (2013). Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Human Development*, 89, 487-496. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008
- Erberich, S. G., Panigrahy, A., Friedlich, P., Seri, I., Nelson, M. D., and Gilles, F. (2006). Somatosensory lateralization in the newborn brain. *Neuroimage*, 29, 155-161. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.024
- Eyre J. A. (2003). “Developmental plasticity of the corticospinal system” in: *Plasticity in the human brain: investigations with transcranial magnetic brain stimulation*, ed. Boniface, S., and Ziemann, U. (Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press), 62–89.
- Fernald, L. C. H., Kariger, P., Engle, P., and Raikes, A. (2009). Examining Early Child Development in Low-Income Countries: A Toolkit for the Assessment of Children in the First Five Years of Life. *The World Bank*: Washington, DC, USA. Accessed April 24, 2016, <http://siteresources.worldbank.org/EXTAFRREGTOPEDUCATION/Resources/444707-1291071725351/ExaminingECDtoolkitFULL.pdf>
- Filosa, J. A. (2010). Vascular tone and neurovascular coupling: considerations toward an improved in vitro model. *Frontiers in neuroenergetics*, 62-69. doi: 10.3389/fnene.2010.00016
- Gardner, E. P., and Johnson, K.O. (2012). “Touch” in *Principles of Neural Science*, Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, A.S., Hodspeth, A.J. (New York: McGraw-Hill Education / Medical), 498-459.
- Gerry Taylor, H. (2015). Multiple risks for long-term cognitive impairments following preterm birth. *Acta Paediatrica*, 104, 218-220. doi: 10.1111/apa.12900

- Goyen, T. A., and Lui, K. (2002). Longitudinal motor development of “apparently normal” high-risk infants at 18 months, 3 and 5 years. *Early Human Development*, 70, 103-115. doi: 10.1016/S0378-3782(02)00094-4
- Greene, M. M., Patra, K., Nelson, M. N., and Silvestri, J. M. (2012). Evaluating preterm infants with the Bayley-III: patterns and correlates of development. *Research in Developmental Disabilities*, 33, 1948-1956. doi: 10.1016/j.ridd.2012.05.024
- Haines, D. E., Mihailoff, G.A., and Yeziarski, R. P. (2013). “The spinal cord” in *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. ed. Haines, D.E. (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 124-137.
- Harris, J. J., Reynell, C., and Attwell, D. (2011). The physiology of developmental changes in BOLD functional imaging signals. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(3), 199–216. doi: 10.1016/j.dcn.2011.04.001
- Hespos, S. J. et al. (2010). "Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants" in *Imaging the brain with optical methods*. ed Roe, A.W. (New York: Springer), 159-176. doi: 10.1007/978-1-4419-0452-2\_8
- Jacobs, R. A. (1999). Computational studies of the development of functionally specialized neural modules. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 31-38. doi: 10.1016/S1364-6613(98)01260-1
- Johnson, M.H. (2000). Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework. *Child Development*, 71, 75-81. doi: 10.1111/1467-8624.00120
- Just, M. A., and Varma, S. (2007). The organization of thinking: What functional brain imaging reveals about the neuroarchitecture of complex cognition. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(3), 153-191. doi: 10.3758/CABN.7.3.153
- Kapellou, O., Counsell, S.J., Kennea, N., Dyet, L., Saeed, N., Stark, J., et al. (2006). Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Medicine*, 3, e265. doi: 10.1371/journal.pmed.0030265
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., and Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52, <http://www.clinph-journal.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/clinph/Chapter1-1.pdf>. (accessed January 10, 2016)
- Lima, A., and Bakker, J. (2011). Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23, 341-51. doi: 10.1590/S0103-507X2011000300013
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., and Elwell, C. E. (2012). Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3), 269–284. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.008
- Månsson, J., and Stjernqvist, K. (2014). Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as



measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatrica*, 103(5), 504-511. doi: 10.1111/apa.12585

Mathur, A. M., Neil, J.J., and Inder, T. E. (2010). Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant: the evolving role of advanced magnetic resonance imaging. *Seminars in perinatology*, 34, 57-66. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.006

McCaslin, A. F., Chen, B. R., Radosevich, A. J., Cauli, B., and Hillman, E. M. (2011). In vivo 3D morphology of astrocyte-vasculature interactions in the somatosensory cortex: implications for neurovascular coupling. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31, 795-806. doi: 10.1038/jcbfm.2010.204

Moreira, R.S., Magalhães, L. C., Dourado, J. S., Lemos, S. M. A., and Alves, C. R. L. (2014). Factors influencing the motor development of prematurely born school-aged children in Brazil. *Research in Developmental Disabilities*, 35, 1941-1951. doi: 10.1016/j.ridd.2014.04.023

Nevalainen, P., Rahkonen, P., Pihko, E., Lano, A., Vanhatalo, S., Andersson, S. et al. (2015). Evaluation of somatosensory cortical processing in extremely preterm infants at term with MEG and EEG. *Clinical Neurophysiology*, 126, 275-283. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.036

Pitcher, J.B., Schneider, L.A., Burns, N.R., Drysdale, J.L., Higgins, R.D., Ridding, M.C. et al. (2012). Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *The Journal of Physiology*, 590, 5827-5844. doi: 10.1113/jphysiol.2012.239269.

Pitcher, J.B., Schneider, L.A., Drysdale, J.L., Ridding, M.C., and Owens, J.A. (2011). Motor system development of the preterm and low birthweight infant. *Clinics in Perinatology*, 38, 605-625. doi: 10.1016/j.clp.2011.08.010

Rademaker, K. J., Lam, J. N. G. P., Van Haastert, I. C., Uiterwaal, C. S. P. M., Liefink, A. F., Groenendaal, F., et al. (2004). Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children. *Seminars in Perinatology*, 28, 279-287. doi: 10.1053/j.semperi.2004.08.005

Roche-Labarbe, N., Fenoglio, A., Aggarwal, A., Dehaes, M., Carp, S. A., Franceschini, M. A., et al. (2012). Near-infrared spectroscopy assessment of cerebral oxygen metabolism in the developing premature brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(3), 481-488. doi: 10.1038/jcbfm.2011.145

Roche-Labarbe, N., Fenoglio, A., Radhakrishnan, H., Kocienski-Filip, M., Carp, S.A., Dubb, J., et al. (2014). Somatosensory evoked changes in cerebral oxygen consumption measured non-invasively in premature neonates. *Neuroimage*, 85, 279-286. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.035

Shrager, J., and Johnson, M.H. (1996). Dynamic plasticity influences the emergence of function in a simple cortical array. *Neural Networks*, 9, 1119-1129. doi: 10.1016/0893-6080(96)00033-0

Smyser, C. D., Inder, T. E., Shimony, J. S., Hill, J. E., Degnan, A. J., Snyder, A.Z., et al. (2010). Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cerebral Cortex*, 20, 2852-2862. doi: 10.1093/cercor/bhq035

Spann, M. N., Bansal, R., Rosen, T. S., & Peterson, B. S. (2014). Morphological features of the neonatal brain support development of subsequent cognitive, language, and motor abilities. *Human brain mapping*, 35(9), 4459-4474.

Velikos, K., Soubasi, V., Michalettou, I., Sarafidis, K., Nakas, C., Papadopoulou, V., et al. (2015). Bayley-III scales at 12 months of corrected age in preterm infants: patterns of developmental performance and correlations to environmental and biological influences. *Research in Developmental Disabilities*, 45, 110-119. doi: 10.1016/j.ridd.2015.07.014

Volpe, J.J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology*, 8(1), 110-124. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1

Wolf, M., and Greisen, G. (2009). Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clinics in Perinatology*, 36, 807-834. doi: 10.1016/j.clp.2009.07.007

Table 1

**Demographic data and group comparisons in six-months-old preterm and full-term**

**infants.** <sup>1</sup>Continuous parametric data were expressed as mean (standard deviation) and compared using Independent samples t-test. <sup>2</sup>Categorical data were expressed as n (%) and compared with Chi-square test. <sup>3</sup>non parametric data were expressed as median (1<sup>o</sup> – 3<sup>o</sup> quartiles).

Measures	Preterm	Full-term	Test	<i>p</i>	
Birth weight (g) <sup>1</sup>	1,523 (± 475)	3,261(± 446)	30.81	<0.001	
Gestational age (weeks) <sup>1</sup>	31 (± 1.83)	39 (± 1.05)	18.66	<0.001	
Male gender <sup>2</sup>	8 (36%)	16 (61%)	3.66	0.068	
Socioeconomic status <sup>2</sup>	> \$455 monthly	9 (45%)	6 (24%)	0.729	0.460
	< \$455 monthly	11 (55%)	19 (76%)		
Days in Neonatal Unit <sup>3</sup>	10.50 ( 7 - 18)	-	-	-	
Retinopathy of prematurity <sup>2</sup>	5 (23%)	-	-	-	
Intraventricular Hemorrhage (grade I or II) <sup>2</sup>	16 (73%)	-	-	-	
Bronchopulmonary Dysplasia <sup>2</sup>	3 (14%)	-	-	-	
Necrotizing Enterocolitis <sup>2</sup>	1(4%)	-	-	-	



Figure 2

Topological scheme of the activated channels in six-months-old preterm (A) and full-term (B) participants. Green lines are channels activated in both groups and red lines are the channels activated only in one group. Preterm group showed a bilateral activation response whilst full-term group showed only a contralateral response.

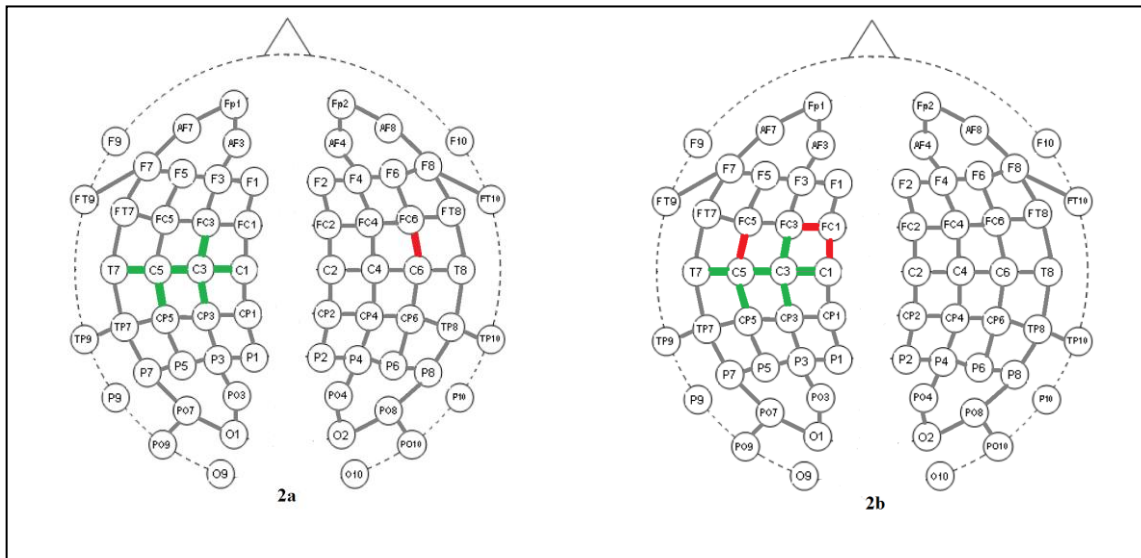
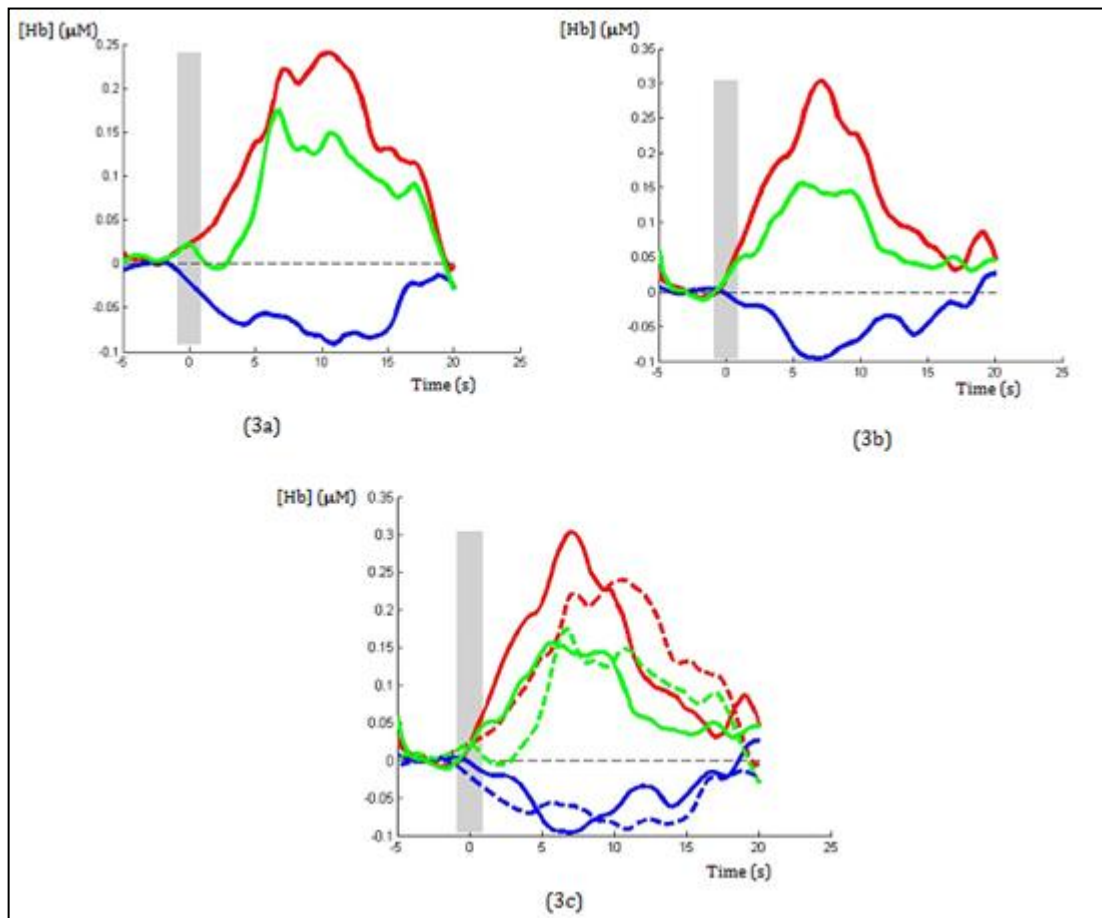


Figure 3

Averaged time series of HbO (red), HbR (blue) and HbT (green) concentration changes for the preterm six-month-old (A), the full-term infants (B) and group comparison (C). In the graphs, the stimulation started at  $t = 0$  (gray bar). The first graph shows the response observed in preterm infants, which had a longer time to reach its maximum of HbO and larger integrated HbR (measured as the area under the HbR response). The third graph shows a comparison of the responses observed in preterm (dashed lines) and full-term (solid lines) groups.



## 5.2 Artigo original (2)

**Title:** Cortical activity during motor stimulation measured by fNIRS in preterm and full-term at the first year: is there an association with motor development measured by Bayley-III?

**Authors:** Suelen Rosa de Oliveira<sup>a\*</sup>, Ana Carolina C P Machado<sup>a</sup>, Jonas Jardim de Paula<sup>a</sup>, Maria Juliana Silvério Nahin<sup>a</sup>, Ilka Afonso Reis<sup>b</sup>, Sérgio Luiz Novi<sup>c</sup>, Rickson C. Mesquita<sup>c</sup>, Débora Marques de Miranda<sup>a</sup>, Maria Cândida F Bouzada<sup>a</sup>

**Institutional affiliation:**

<sup>a</sup> School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, MG, Brazil.

<sup>b</sup> Statistics Department, Federal University of Minas Gerais, MG, Brazil.

<sup>c</sup> Institute of Physics, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

**Corresponding author address:** \*Suelen Rosa de Oliveira. E-mail: sufmg@yahoo.com.br. Postal address: Rua Nunes Viana, 145. Pedra Branca, Caeté, Minas Gerais, Brazil. Postal code: 34.800-000.

**E-mail addresses:** sufmg@yahoo.com.br (Oliveira, SR), carolaraxa.acm@gmail.com (Machado, ACCP), jonasjardim@gmail.com (de Paula, JJ), paulohpmoraes@gmail.com (Morais, PHP), leanaugusto@hotmail.com (Braga, LA), junahim@hotmail.com (Nahin, MJS), liviacmag@gmail.com (Magalhães, LC), novisl@ifi.unicamp.br (Novi, SL), rickson@ifi.unicamp.br (Mesquita, RC) debora.m.miranda@gmail.com (Miranda, DM), ferrarez@gmail.com (Bouzada, MCF).

**Abstract**

Motor impairments are frequently associated with preterm birth and interfere in acquisition of essential skills to global development. Using Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS), the study of neural correlates of motor development in early stages of life are feasible in an ecological assessment. In a two-point time assessments, this study aims to evaluate the cortical activity in response to a motor stimulation, measured by fNIRS, in preterm and full-term infants at six and 12 months of age and its association with motor development assessed by Bayley-III. At six month of age, 73 infants were evaluated and fNIRS data was fully collected of 51 (25 preterm and 26 full-terms). At 12 months, 57 infants were reassessed and 35 infants have fNIRS data (19 preterm and 16 full-terms) Cortical hemodynamic response was different in comparisons including preterm and full-term infants both with six and 12 months ages; however groups have similar performance in motor development tasks assessed by Bayley-III. At six-months-old, motor score was directly associated with the integrated area of deoxyhemoglobin response (measured as the area under the curve of deoxyhemoglobin). At 12 months, we do not find any significant association between motor scores and fNIRS measures. These results suggested fNIRS as a useful tool to evaluate group differences in cortical motor activation in infants, especially in preterm-born, having a potential to suit to preterms evaluation of motor development. The knowledge of motor development in this population may impact on better design for treatment strategies.

**Keywords:** Near-Infrared Spectroscopy; premature infant; sensorimotor cortex; infant development.



## 1 Introduction

Motor impairments affect around 50% of prematurely-born children during the first two years of life (Janssen et al., 2011) and its prevalence remain high in pre-school, school age and adolescence (Moreira, Magalhães, Dourado, Lemos & Alves, 2014; de Kieviet, Zoetebier, Van Elburg, Vermeulen & Oosterlaan, 2012). Motor dysfunction can spoil the acquisition of essential skills to global development (Pitcher et al., 2009) and may be considered a risk factor for future cognitive performance, learning difficulties and behavioral problems (Grunewaldt et al., 2014; Piek, Dawson, Smith & Gasson, 2008). These functional impairments are commonly accompanied by alterations in neuroanatomy e neurophysiology that seem to persist beyond childhood (Pitcher et al., 2012; Mullen et al., 2011; Peterson et al., 2003).

Motor and sensory areas appear particularly sensitive to events in late pregnancy, since their growth is rapid between 20 and 37 weeks gestational age (GA) (Eyre, 2003; Kapellou et al., 2006) and many of their networks are initially established during the second half of gestation (Smyser et al., 2010). This makes them one of the most common sites of perinatal brain damage (Eyre, 2003). Infants born preterm, even in the absence of focal brain lesions, have variable brain changes identified by neuroimaging, such as reduced regional brain volumes, modification in both white and grey matter (de Kieviet et al. 2012), decrease of cortical surface area and gyrification (de Kieviet et al., 2012; Ajayi-Obe, Saeed, Cowan, Rutherford, & Edwards, 2000). Besides all neuroimaging data, functional information is a more recent perspective for this field derived from the use of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) in early stages of development. Functional studies in the sensorimotor cortex of newborns and infants, employing fNIRS, suggest suitability of this instrument for the evaluation of neural activity in the sensorimotor region under diverse settings (Roche-

Labarde et al., 2014; Kusaka et al., 2011; Hespos, Ferry, Cannistraci, Gore & Park, 2009; Hintz et al., 2001).

Currently, the most widely used instruments to evaluate the motor development are norm-referenced or criterion-referenced scales, which provide a systematic evaluation measure (Spittle, Doyle & Boyd, 2008). Among these instruments, the Bayley Scales of Infant Development (BSID) is widely employed in clinical and research environment to assess the neurodevelopment and the potential impact over it, such as caused by prematurity and low birth weight (Greene, Patra, Silvestri & Nelson, 2013, 2012; Fernandes et al., 2012). However, despite the appropriate reliability and validity of these instruments, studies show weaknesses as the moderate predictive value for later motor development in preterm-born infants (dos Santos, de Kieviet, Königs, van Elburg & Oosterlaan, 2013) and the difficulty to identify mild delays in the early stages of child development (Eickmann, Malkes & Lima, 2011). These characteristics, especially in the vulnerable population, may interfere in the design of intervention and their potential results.

Improving our knowledge about neurodevelopment in preterm infants, an attempt to refine the currently available assessment tools, may lead to increased knowledge of the hemodynamic and functional mechanisms in the developing brain. In this context, different methods of neuroimaging have been used. In fact, fNIRS has been appointed with a new direction for developmental neuroscience research as it can be applied in natural, child setting at any age, even while awake. Furthermore, fNIRS is a safe, non-invasive technique and does not require sedation or biomarkers (Boas, Elwell, Ferrari & Taga, 2014).

Considering the need for better understanding of cortical mechanisms involved in motor development of preterm infants in early childhood and the adequacy of the fNIRS for this purpose, this study aimed to: 1) evaluate the cortical activity in response to a motor stimulation, measured by fNIRS, in preterm and full-term infants at two time points: 6 and 12

months of age and, 2) to study its association with motor development assessed by BSID 3rd edition (Bayley-III) in these ages.

## **2 Materials and methods**

### **2.1 Design**

This was a longitudinal study performed between September 2013 and December 2015. Cortical activity, estimated by fNIRS and motor development assessments, were evaluated at six and 12 months of age, in preterm and full-term infants. For preterm infants, we consider the corrected age. The study was approved by the Human Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Brazil. Data were collected after signing the term of informed consent by parents of participating children. The study was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki.

### **2.2 Participants**

All participants enrolled were part of a cohort of preterm and full-term infants born at the same maternity unit at the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, Brazil. The infants were born between 2013 and 2014. The preterm group included infants born with gestational age (GA) < 34 weeks. All subjects was submitted to a postnatal transcranial ultrasound during their first month of age. Exclusion criteria consist of the following: infants with severe sensory impairments (blindness, deafness), cerebral palsy, genetic syndromes, congenital heart defects or any malformation, Apgar score less than 7 at five minutes, intraventricular hemorrhage (IVH) grade 3 or 4, and periventricular leukomalacia (PVL). The full-term group was paired according to socio-economic risk and

born at the same maternity unit with more than 37 weeks of GA and without any known medical diagnoses or delays.

The sample included 84 infants (41 preterm and 43 full-terms) at six months of age, however, only 73 concluded the motor evaluation (38 preterm and 35 full-terms). Of the 73 infants evaluated at six months, fNIRS data was fully collected for 51 (25 preterm and 26 full-terms). The remaining 22 infants were tested but not included in the sample due to high motion artifacts caused by: i) crying during the experiment (n=16); ii) large head movements (n= 4) and; iii) stimulus refusal (n= 2). At 12 months, 57 infants (32 preterm and 25 full-terms) were reassessed. All infants completed the motor assessment with the Bayley-III and only 35 infants presented fNIRS data (19 preterm and 16 full-terms). Another 22 were tested but not included in the sample due to high motion artifacts caused by: i) crying during the experiment (n=15); ii) large head movements (n= 4) and; iii) stimulus refusal (n= 3). Most of the follow-up loss at 12 months occurred because the parents could not be located or were considered a no-show on the scheduled date assessment session. No differences with respect to mean birth weight (BW), GA, rate of gender and socioeconomic status were observed between infants assessed and those lost in follow-up. A subgroup of 22 infants (12 preterm and 10 full-terms) completed all tests of both ages.

## **2.3 Measures**

### **2.3.1 Motor development assessment**

Motor development was assessed using the motor scale of the Bayley-III (Bayley, 2006a). The motor scale is composed of two subtests: fine and gross motor skills. The fine motor skill subtest consists of 66 items that comprise prehension, perceptual-motor integration, motor planning and speed, visual tracking, reaching, object grasping, object

manipulation, functional hand skills and responses to tactile information. The gross motor skill subtest comprised 59 items that assesses movement of the limbs and torso, static positioning (e.g., sitting, standing), dynamic movement, including locomotion and coordination, balance and motor planning (Bayley 2006a). The standard score was defined as a mean of 100 and a standard deviation of 15 points (Bayley, 2006b). One researcher, previously trained, applied the test. Infants with scores below the normal scale range during the motor development assessment were referred to pediatrics for further evaluation

### 2.3.2 Cortical activity assessment

Cortical activity was estimated from the cortical hemodynamic response generated by motor stimulation and measured by fNIRS. A block paradigm experiment was performed. The motor stimulus consisted of a vibration produced by a micro direct current motor (Coreless motor 9321, 6x10 mm, 6200 R/min. or 103.3 Hz) that was held against the infant's right hand. The stimulus was presented in eight block repetitions consisting of eight seconds (s) of continuous stimulation followed by a 20 s "rest" period between trials. The infants were seated on their parent's lap during the trial. The same colorful silent video was presented to the subjects throughout the data acquisition protocol to reduce motion artifact during the experiment. Each infant contributed with at least four blocks of motor data and no more than a total of eight blocks. We used the same experimental protocol at six and 12 months of age assessment periods.

## 2.4 fNIRS acquisition

The cortical activity in response to functional activation of motor areas was assessed using continuous-wave fNIRS equipment (NIRScout Tandem 1616, NIRx Medical Technologies, Glen Head, USA). This device employs two wavelengths (760 and 850 nm) to

estimate the brain activity from the measured attenuation of the amount of light that is emitted by the sources and subsequently captured by detectors, due chromophores absorption oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR). In this study, we employed 30 sources and 28 detectors providing 84 different source-detector combinations (channels) with source-detector distances ranging from 1.9 to 3.5 cm. The optodes were positioned in frontal, parietal, temporal and occipital areas bilaterally, according to the International 10-20 System coordinates (Figure 1). Before the infants began the study, measurements of head circumference were taken and the cap was placed on the infant's head at the indicator point from the distance between the ears and the nasion-inion distance.

### **2.5 fNIRS Data Processing and Analysis**

We used the NIRSLAB-v2014.0 software (NIRx Medical Technologies, Glen Head, USA) to process hemodynamic data. Briefly, fNIRS data were bandpass filtered between 0.003 and 0.5 Hz to eliminate physiological interference (mostly heartbeat, breathing) and high-frequency artifacts. Then, hemodynamic concentrations were computed from the measured intensity using the modified Beer-Lambert's law (Lima & Backer, 2011). Next, individual analyses were conducted and the response of each channel was averaged across all trials from 5s prior to the start of stimulation until 20s after the beginning of stimulation. In this time window, statistical significance of a single channel was assessed independently from HbO and HbR using the z-score. An optical index of activation for each channel was estimated from the combinations of HbO and HbR z-scores. The channels that showed activation in at least 50% of the infants in the group were considered for group analysis posterior to statistical modeling. This procedure was the same for six and 12-month- old group data.

### **2.6 Statistical analysis**

We compared the preterm and full-term groups regarding motor development scores on Bayley-III, socioeconomic and perinatal data employing chi-square tests (categorical/ordinal data) or independent samples t-tests (linear/scale data) at six and 12-month-olds, once the data showed normal distribution. Quantitative analyses of hemodynamic responses are expressed as mean (M) and standard deviation (SD) and included the following variables: time to reach the maximum hemoglobin variation (TMax), maximum amplitude of hemodynamic response (aMax) and integrated response (IR), considered as the area under the hemodynamic response curve. These three variables were calculated both as HbO and HbR. Using Spearman's correlation analysis we estimated the association between Bayley-III motor scale and quantitative fNIRS data (TMax, aMax and IR) both as HbO and HbR measures, at six and 12 months of age. For the subgroup of 22 infants that performed all evaluations at six and 12 months of age, we present a descriptive analysis of the change in results of Bayley-III motor assessment and fNIRS data. For this, we calculated the mean values of the differences between Bayley-III motor scores and fNIRS quantitative data, always subtracting the values of six month of the 12 month values, creating variables "delta" ( $\Delta$ ). There were no performed comparisons between groups due to the limited sample size.

### **3 Results**

In this paper, we present 1) the cortical hemodynamic response comparisons between preterm and full-terms at six and 12 months of age; 2) the association between the response obtained in the motor scale of the Bayley-III and fNIRS measures at six and 12 months of age, and 3) the differences observed in hemodynamic responses between six to 12-month-olds. The cortical hemodynamic responses in six-month-old infants will be reported elsewhere (reference here). Infant's perinatal and socioeconomic characteristics at six and 12 months of age are presented as supplementary material (Table S1).

### 3.1 Cortical hemodynamic response in preterm and full-term infants

At six months of age, we observed a robust activation in the contralateral sensorimotor cortex in both groups. For the preterm group, the contralateral activated area was smaller than observed in the full term group, measured by the number of activated channels (figures 2a and 2b). Thirteen preterm infants (60%) also exhibited an ipsilateral activation to the stimulus, while the same response was observed in only 7 (27%) of the full-term infants. The HbO changes in the contralateral sensorimotor cortex was significantly faster in full-term infants than in preterm ones ( $p = 0.03$ ) (Figure 3a). Furthermore, the preterm group had a larger integrated HbR response (measured as the area under the HbR response) than in full-term group ( $p=0.03$ )(Figure 3a). Groups were similar regarding results of the Bayley-III motor scores (preterm:  $M = 106.04$ ,  $SD= 15.97$ ; full-terms:  $M = 109.00$ ,  $SD = 10.32$ ;  $p = 0.89$ ).

In analyzing results of 12-month-old, the Bayley-III motor scores showed no differences between groups (preterm:  $M = 102.89$ ,  $SD = 12.48$ ; full-terms:  $M = 103.12$ ,  $SD = 12.01$ ;  $p = 0.92$ ). In looking at the hemodynamic responses during motor stimulation, both groups demonstrated a contralateral activation in the sensorimotor cortex. The preterm group exhibited a significant HbO increase ( $0.63 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ,  $p < 0.0001$ ) and HbR decrease ( $0.33 \pm 0.08 \mu\text{M}$ ,  $p < 0.0001$ ) on the channels located on the contralateral sensorimotor cortex. All full-term subjects also responded with a significant HbO increase of  $0.57 \pm 0.06 \mu\text{M}$  ( $p < 0.0001$ ) and a significant HbR decrease of  $0.26 \pm 0.04 \mu\text{M}$  ( $p < 0.0001$ ), also on channels located on the contralateral sensorimotor cortex. However, different from the response observed in 6-month-old infants, the contralateral activated area in preterm infants was larger than in full-terms at 12 months of age (measured by the number of channels activated, figure 2). Twelve-month-old preterms did not show ipsilateral activation as was observed at six



months of age. The amplitude of activation was similar between groups ( $p = 0.9$  and  $p = 0.7$  for HbO and HbR, respectively).

Groups were different regarding to temporality of hemodynamic response (Figure 3b). In the preterm group, the HbO changes in the contralateral sensorimotor cortex took a mean of  $10.5 \pm 0.9$  s to reach its maximum, which is significantly slower than the response found in full-term group ( $8.9 \pm 0.7$  s,  $p = 0.04$ ). No differences were observed ( $p=0.24$ ) in time for HbR to reach its minimum ( $10.5 \pm 1.2$  s and  $8.9 \pm 1.0$  s for preterm and full-terms, respectively). Furthermore, the groups were similar in integrated HbO responses ( $29.2 \pm 4.1$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$  in preterm group and  $20.3 \pm 3.1$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$  in the full-term group) and integrated HbR response ( $30.9 \pm 3.5$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$  in the preterm group and  $27.3 \pm 3.8$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$  in the full-term group).

### **3.2 The association between Bayley-III motor scores and fNIRS measures**

Spearman correlation analyses results are presented in Table 1. At six months, motor scores and IR-HbR ( $p = 0.02$ ) were positively correlated for the entire sample. At 12 months, no correlation between motor scores and fNIRS measures were observed, which could be explained, in part, to the limited sample size.

### **3.3 Longitudinal data**

Twenty-two infants (12 preterm and 10 full-term) were evaluated both at six and 12 months of age. In this subgroup, we compared the hemodynamic response in six and 12-month-olds in preterm and in full-term infants. Of those who were preterm (Figure 4a), a significant HbO increase ( $p<0.001$ ) and significant HbR decrease ( $p<0.001$ ) were observed in the contralateral sensorimotor cortex at six (HbO:  $0.39 \pm 0.06$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$  and HbR:  $0.14 \pm 0.02$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$ ) and 12-month-olds (HbO:  $0.49 \pm 0.04$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$  and HbR:  $0.23 \pm 0.02$   $\mu\text{M}\cdot\text{s}$ ). The only difference observed between six and 12 months of age data was the amplitude of HbR

response (AMax-HbR), which was significantly higher in 12-month-olds ( $p = 0.01$ ). We did not observe any significant differences between ages regarding the amplitude of HbO response ( $p = 0.09$ ). Furthermore, no difference was observed in HbO response on time to reach its maximum between infants aged six ( $10.4 \pm 1.2s$ ) and 12 ( $9.1 \pm 1.1s$ ) months ( $p=0.81$ ). Similarly, the time for HbR to reach its minimum was also the same ( $p= 0.31$ ) between preterm infants at six ( $10.2 \pm 2.2$ ) and 12 months of age ( $11.7 \pm 1.4$ ). The integrated area of HbO and HbR responses were similar between ages ( $p = 0.19$  and  $p =0.26$  for HbO and HbR, respectively).

In full-term infants (Figure 4b), we also observed a robust activation on the left sensoriomotor cortex, characterized by a significant HbO increase at six ( $0.4 \pm 0.07 \mu M$ ;  $p < 0.001$ ) and 12 months ( $0.5 \pm 0.08 \mu M$ ;  $p < 0.001$ ) and a significant HbR decrease ( $0.2 \pm 0.002 \mu M$ ;  $p < 0.001$  at six months and  $0.2 \pm 0.04 \mu M$ ;  $p < 0.001$  at 12 months). Changes between six and 12 months were only observed in the time it took to reach the maximum HbO response (TMax-HbO), which was significantly slower ( $p = 0.01$ ) at 12 months ( $9.5 \pm 0.8 s$ ) than at 6 months of age ( $6.6 \pm 1.5 s$ ). No differences were found concerning time to reach its minimum of HbR response ( $p = 0.65$ ) or concerning integrated area of HbO ( $p = 0.19$ ) and HbR ( $p= 0.26$ ).

We also described the changes in Bayley-III motor scores and fNIRS parameters between six and 12 months. In Table 2, “delta” values ( $\Delta$ ) of Bayley-III motor scores and fNIRS measures were described. Changes in classification of motor development and in motor score were also exhibited. We can observe that full-term group showed a decrease in motor scores from six to 12- onths, as opposed to preterm infants who showed an increase in motor performance (Table 2). The percentage of infants classified as delayed decreases to 12 months in both groups.

#### 4. Discussion

This study analyzed the motor cortical hemodynamic activity in six and 12-month-old infants and its association with motor development. To our knowledge, this is the first study to evaluate the correlation between motor development, measured by a standardized observational scale and the cortical activity measured by fNIRS, in preterm and full-term infants during the first year of life.

Analyzing the results of both ages, a “maturational trend” of hemodynamic response from six to 12 months seems to happen. The activation response changes of a wider pattern at six-months-old (including ipsilateral activation in preterm infants) for a response exclusively contralateral and more localized/focused at 12 months. This was shown by the number of channels activated at each age in both groups. We hypothesized that a possible explanation for the different patterns of activation observed in six and 12 month infants is an Interactive Specialization framework, discussed by Johnson (2011), which argues that an area will become increasingly specialized for a function, and thus, will go from being more broadly tuned and responsive, to the stimulus in question, to more narrowly tuned and responding to a given stimulus only. Thus, increased neural tuning or specialization in response to a given stimulus should be observable as a more selective (or narrow) pattern of response (Johnson, 2011). Furthermore, the postnatal development of motor cortical pathways is marked by replacing neural networks that initially includes wider areas of supplementary cortex, subcortical structures and primary cortex in early stages with connections being restricted to primary cortical regions in more mature stages (Symser et al., 2010). However, despite this trend in the reduction of the activated area from six to 12 months in both groups, it is important to note that the preterm group, at 12 months, continued to show a larger activated area than the full-term group of the same age, which may suggest a lower specialization in the premature infant’s brain.

Considering that we still do not fully understand how the brain's motor areas produce and control movements, nor how the compensatory mechanisms, such as neuroplasticity, act when motor pathways are affected during development (Pitcher, Schneider, Drysdale, Ridding & Owens, 2011), we investigated the development particularities of preterm individuals. It is known that the neuropathology of brain injury in the premature infant occurs against a background of multiple developmental events that occurs at 24–40 weeks of gestation and involve a wide number of different cell types and structures. Thus, due the complex characteristics of these events, they are likely to be vulnerable to exogenous and endogenous insults (Volpe, 2009). Mechanisms of selective pruning of inadequate synaptic connections and the inhibition of alternative routes play a role in the cortical pathways specialization process (Jacobs, 1999; Sharger & Jhonson, 1996), may be affected by prematurity shaping cortical information processing (Just & Varma, 2007). The largest area activated in the 12-month-old preterm group may be related to the adaptive mechanisms of information processing used by the human brain in "resource constraints" situations, as in premature birth. Thus, besides the canonical areas involved in a particular function, additional areas are recruited to respond to a demand (Just & Varma, 2007).

As observed in the analyses of 6-month-old infants, the time to reach the maximum variation of HbO remained higher in preterm infants at 12 months. We believe that this may be related to multiple factors such as slower neural conduction rates (Pitcher et al., 2012), longer mean transit time from the arterial to the venous compartment (Roche-Labarbe et al., 2014; Arichi et al. 2012) and immaturity of the molecular mechanisms involved in neurovascular coupling, such as multiple signaling pathways encompassing perivascular astrocytes, vasoactive chemical agents (as local pH, pCO<sub>2</sub>, adenosine, NO), and collateral innervation of local blood vessels (McCaslin, Chen, Radosevich, Cauli & Hillman, 2011;

Filosa, 2010; Wolf & Greisen, 2009). All these mechanisms seem to be altered in preterm-born infants' brain and may be impacting.

Analyzing the association between Bayley-III motor score and fNIRS measures in 6-months-old infants, there was a positive correlation between motor score and IR\_HbR in the total sample. The greater area under curve of HbR was associated with higher motor scores in the Bayley-III, suggesting that the Bayley and fNIRS instruments are correlated for individuals with good performance. Functional studies using fNIRS as a cortical activation measurement are generally restricted to presenting the HbO data, since the HbR response has been shown to be less stable through different studies, with reports of increased, decreased or constancy of HbR values during cortical activation (Wolf & Greisen, 2009). In our study, HbR response seems to be consistent with the typical response expected during cortical activation, i.e. the decrease in HbR values.

Considering that Bayley-III reliability values are similar at six and 12 months of age, the lack of correlations between motor scores and fNIRS measures at 12 months is attributed mostly to restrictions of the sample size (Bayley 2006b). However, we observed that the variability of the Bayley-III motor score was higher in 12-months-old infants, especially in preterm infants, which could interfere in the correlation results (see supplementary material, figure S1).

We also studied the effects of increasing age on cortical hemodynamic response during motor stimulation in 22 children who completed the fNIRS acquisition protocol both at six and 12 months of age. In the full-term group, the TMax-HbO response was faster in six-month-old infants than in 12-month-olds. These observations may indicate that the evolution in hemodynamic response on sensorimotor cortex in these infants has more to do with the specialization of neural pathways than with the process linked to metabolic or to neurovascular coupling (or delivery blood flow). We based this assumption considering the

fact that in situations of lower cortical specialization, many unspecialized pathways are partially activated by the same stimulus and the response is based on the output from the first available pathway. With further age/experience, pathways become more specialized, and therefore, fewer of them are activated in a given stimulus (Johnson, 2000). Therefore, in an older full-term group, the response can be caused, preferably, by more specialized pathways, but these pathways may not be necessarily faster than those involved in cortical response observed at six months of age. However, it is interesting to note that, despite that full-term infants have showed a slower HbO response at 12 months as compared to six months, this response is even faster than the response of the preterm infant group at the same age.

It is interesting to note, also, that the increase in the latency of cortical response between six and 12 months (increased in TMax\_HbO) observed in these infants was accompanied by a decrease in the Bayley-III motor score over the same period. The fact that the average motor score decreased between six and 12 months in full-term infants is supported by the literature which suggests an instability in the motor development scores during the first 24 months of life, assessed by Bayley-II (Coryell, Provost, Wilhelm & Campbell, 1989) and Bayley-III (Lobo, Paul, Mackley, Maher & Galloway, 2014). A longitudinal study of motor development in infants from two to 12 months demonstrated a peak in the average Bayley motor score around 4 months, with a progressive decrease up to 12 months, returning close to the initial values (Coryel et al., 1989). The reasons for lack of motor scores stability may be related to the test itself, the nature of the subject, or the nature of infant development (Coryel et al., 1989). For example, the method of converting a raw score to a scaled score and then to a composite one may contribute to some variability in the composite motor scores because of the marked differences that even an additional one-day in the test date may cause in motor score results. If an infant is evaluated at six months and 15 days, a raw fine motor score of 20 and gross motor score of 23 will be converted to scaled

motor score of 20 and composite motor score of 100. If an infant is evaluated at six months and 16 days, the same fine and gross motor row scores will be converted to a scaled score of 14 and a composite score of 82, a difference of 18 points. Also, it is known that environmental factors, especially in developing countries, are an important factor due to the precarious health conditions and the social risk under which a large part of the population live.

Infant groups were similar regarding SES, but other environmental factors, not measured in this study, may be affected by control group infants. For example, many of the full-term group mothers indicated that their children were not being accompanied as to growth and development for lack of availability of pediatricians as part of the public health services, while all preterm infants were regularly monitored for growth and development and were attending rehabilitation clinics. However, despite a mean motor score decrease in the full-term group from six to 12 months, the classification of mild delay ( $<1$  sd) of motor development decreased from 20%, at six months, to 10%, at 12 months, in the full-term group. However, we cannot assure that the decrease in the Bayley motor score was a response due to chance related to the sample size restrictions and, therefore, not related to the lengthening of the response observed in fNIRS, or if this result demonstrated a relationship between the time of cortical response and motor development. To improve the understanding of developmental changes in sensorimotor cortical activity and its possible implications for motor development, it would be interesting to develop longitudinal studies with larger sample sizes and longer follow-up periods (until school age, for example). One of the weaknesses of this study is precisely to have assessed only two time points, making it unfeasible to monitor, appropriately, the changes in cortical activity with increasing age.

In examining motor development, measured by Bayley-III, we observed that the groups were similar both at six and at 12 months of age. Despite the non-significant

difference in motor development, the cortical response measured by fNIRS was significantly different between preterm and full-term groups. This raises questions about the suitability of the two instruments to detect differences in patterns of response displayed by both groups. It also reinforces the idea that biological measurement tools, such as fNIRS, can complement a child's development assessment results, based on behavioral responses (Nevalainen et al., 2015; Kieviet et al., 2014; Mathur, Neil & Inder, 2010; Peterson et al., 2003.). fNIRS appears to fulfill this potential application.

We emphasize that the data used in this study were relative measures of tissue oxygen variation, which is the only possible measure to be obtained from a CW fNIRS instrument. However, the cortical response, derived from HbR, is a marker of brain activity less reliable than HbO, since its response depends on the balance between cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV) and this function may not be fully developed in the evaluated ages (Wolf and Greisen, 2009). Therefore, the results involving HbR need to be considered with caution. We suggest the need for more studies, especially with the use of combined measures of functional activation and hemodynamic (CBF and CBV) and metabolic (cerebral metabolic rate of oxygen – rCMRO<sub>2</sub>) components, as pioneered and performed by Roche-Labarbe (2014) in premature newborns. This could contribute to our better understand of the relationships between functional cortical activity and infant motor development.

### **References:**

Ajayi-Obe, M., Saeed, N., Cowan, F. M., Rutherford, M. A., & Edwards, A. D. (2000).

Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *The Lancet*, 356(9236), 1162-1163.



- Arichi, T., Fagiolo, G., Varela, M., Melendez-Calderon, A., Allievi, A., Merchant, N., ... & Edwards, A. D. (2012). Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *Neuroimage*, 63(2), 663-673.
- Bayley, III (2006a). *Bayley Scales of Infant Development*. 3rd edition: Administration manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Bayley, III (2006b). *Bayley Scales of Infant Development*. 3rd edition: Technical manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Boas, D. A., Elwell, C. E., Ferrari, M., & Taga, G. (2014). Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. *Neuroimage*, 85, 1-5.
- Coryell, J., Provost, B., Wilhelm, I. J., & Campbell, S. K. (1989). Stability of Bayley Motor Scale scores in the first year of life. *Physical therapy*, 69(10), 834-841.
- de Kieviet, J. F., Pouwels, P. J., Lafeber, H. N., Vermeulen, R. J., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2014). A crucial role of altered fractional anisotropy in motor problems of very preterm children. *European journal of paediatric neurology*, 18(2), 126-133.
- de Kieviet, J. F., Zoetebier, L., Van Elburg, R. M., Vermeulen, R. J., and Oosterlaan, J. (2012). Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 54, 313-323.
- dos Santos, E. S. L., de Kieviet, J. F., Königs, M., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2013). Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early human development*, 89(7), 487-496.
- Eickmann, S. H., Malkes, N. F. D. A., & Lima, M. D. C. (2012). Psychomotor development of preterm infants aged 6 to 12 months. *Sao Paulo Medical Journal*, 130(5), 299-306.
- Eyre JA. Developmental plasticity of the corticospinal system. In: Boniface S, Ziemann U, editors. *Plasticity in the human brain: investigations with transcranial magnetic brain*

- stimulation. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 2003. p. 62–89.
- Fernandes, L. V., Goulart, A. L., Santos, A. M. N. D., Barros, M. C. D. M., Guerra, C. C., & Kopelman, B. I. (2012). Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *Jornal de pediatria*, 88(6), 471-478.
- Filosa, J. A. (2010). Vascular tone and neurovascular coupling: considerations toward an improved in vitro model. *Front Neuroenergetics*, 2. doi:10.3389/fnene.2010.00016
- Greene, M. M., Patra, K., Nelson, M. N., & Silvestri, J. M. (2012). Evaluating preterm infants with the Bayley-III: patterns and correlates of development. *Research in developmental disabilities*, 33(6), 1948-1956.
- Greene, M. M., Patra, K., Silvestri, J. M., & Nelson, M. N. (2013). Re-evaluating preterm infants with the Bayley-III: Patterns and predictors of change. *Research in developmental disabilities*, 34(7), 2107-2117.
- Grunewaldt, K. H., Fjørtoft, T., Bjuland, K. J., Brubakk, A. M., Eikenes, L., Håberg, A. K., ... & Skranes, J. (2014). Follow-up at age 10years in ELBW children—Functional outcome, brain morphology and results from motor assessments in infancy. *Early human development*, 90(10), 571-578.
- Hespos, S. J., Ferry, A. L., Cannistraci, C. J., Gore, J., & Park, S. (2009). Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants. In *Imaging the brain with optical methods* (pp. 159-176). Springer New York.
- Hintz, S. R., Benaron, D. A., Siegel, A. M., Zourabian, A., Stevenson, D. K., & Boas, D. A. (2001). Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. *Journal of perinatal medicine*, 29(4), 335-343.

- Jacobs, R. A. (1999). Computational studies of the development of functionally specialized neural modules. *Trends in cognitive sciences*, 3(1), 31-38.
- Janssen, A. J., Akkermans, R. P., Steiner, K., de Haes, O. A., Oostendorp, R. A., Kollée, L. A., and Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2011). Unstable longitudinal motor performance in preterm infants from 6 to 24 months on the Bayley Scales of Infant Development—Second edition. *Res Dev Disabil*, 32, 1902-1909.
- Johnson, M. H. (2011). Interactive specialization: a domain-general framework for human functional brain development?. *Developmental cognitive neuroscience*, 1(1), 7-21.
- Johnson, M.H. (2000). Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework. *Child development*, 71, 75-81. doi:10.1111/1467-8624.00120
- Just, M. A., & Varma, S. (2007). The organization of thinking: What functional brain imaging reveals about the neuroarchitecture of complex cognition. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(3), 153-191.
- Kapellou, O., Counsell, S. J., Kennea, N., Dyet, L., Saeed, N., Stark, J., ... & Allsop, J. M. (2006). Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med*, 3(8), e265.
- Kusaka, T., Isobe, K., Miki, T., Ueno, M., Koyano, K., Nakamura, S., ... & Okubo, K. (2011). Functional lateralization of sensorimotor cortex in infants measured using multichannel near-infrared spectroscopy. *Pediatric research*, 69, 430-435.
- Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23: 341-51.
- Lobo, M. A., Paul, D. A., Mackley, A., Maher, J., & Galloway, J. C. (2014). Instability of delay classification and determination of early intervention eligibility in the first two years of life. *Research in developmental disabilities*, 35(1), 117-126.

- Mathur, A. M., Neil, J. J., & Inder, T. E. (2010, February). Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant: the evolving role of advanced magnetic resonance imaging. In *Seminars in perinatology* (Vol. 34, No. 1, pp. 57-66). WB Saunders.
- McCaslin, A. F., Chen, B. R., Radosevich, A. J., Cauli, B., & Hillman, E. M. (2011). In vivo 3D morphology of astrocyte–vasculature interactions in the somatosensory cortex: implications for neurovascular coupling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(3), 795-806.
- Moreira, R. S., Magalhães, L.C., Dourado, J.S., Lemos, S.M.A., Alves, C.R.L. (2014). Factors influencing the motor development of prematurely born school-aged children in Brazil. *Res Dev Disabil*, 35, 1941–1951.
- Mullen, K. M., Vohr, B. R., Katz, K. H., Schneider, K. C., Lacadie, C., Hampson, M., ... & Ment, L. R. (2011). Preterm birth results in alterations in neural connectivity at age 16 years. *Neuroimage*, 54(4), 2563-2570.
- Nevalainen, P., Rahkonen, P., Pihko, E., Lano, A., Vanhatalo, S., Andersson, S., ... & Lauronen, L. (2015). Evaluation of somatosensory cortical processing in extremely preterm infants at term with MEG and EEG. *Clinical Neurophysiology*, 126(2), 275-283.
- Peterson, B. S., Anderson, A. W., Ehrenkranz, R., Staib, L. H., Tageldin, M., Colson, E., ... & Ment, L. R. (2003). Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics*, 111(5), 939-948.
- Piek, J. P., Dawson, L., Smith, L. M., & Gasson, N. (2008). The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Human movement science*, 27(5), 668-681.

- Pitcher, J. B., Schneider, L. A., Burns, N. R., Drysdale, J. L., Higgins, R. D., Ridding, M. C., ... & Robinson, J. S. (2012). Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *The Journal of physiology*, 590(22), 5827-5844.
- Pitcher, J. B., Schneider, L. A., Drysdale, J. L., Ridding, M. C., & Owens, J. A. (2011). Motor system development of the preterm and low birthweight infant. *Clinics in perinatology*, 38(4), 605-625.
- Pitcher, J.B., Schneider, L.A., Higgins, R.D., Burns, N.R., Nettelbeck, T.A., Ridding, M.C., Haslam, R.R., Robinson, J.S. (2009). Motor cortex development and specific cognitive outcomes in children born 25–41 weeks gestation; preliminary findings of the PREMOCODE study. *Acta Paediatr*, 98:210.
- Roche-Labarbe, N., Fenoglio, A., Radhakrishnan, H., Kocienski-Filip, M., Carp, S. A., Dubb, J., ... & Franceschini, M. A. (2014). Somatosensory evoked changes in cerebral oxygen consumption measured non-invasively in premature neonates. *Neuroimage*, 85, 279-286.
- Shrager, J., & Johnson, M. H. (1996). Dynamic plasticity influences the emergence of function in a simple cortical array. *Neural Networks*, 9(7), 1119-1129.
- Smyser, C. D., Inder, T. E., Shimony, J. S., Hill, J. E., Degnan, A. J., Snyder, A. Z., & Neil, J. J. (2010). Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cerebral cortex*, bhq035.
- Spittle, A. J., Doyle, L. W., & Boyd, R. N. (2008). A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(4), 254-266.
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology*, 8(1), 110-124.

Wolf, M., Greisen, G., 2009. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clin. Perinatol.* 36, 807–834.

Table 1: Correlations analyses between Bayley-III motor scores and fNIRS measures in total sample at six and 12 months

<b>Correlations between Bayley-III motor scores and fNIRS measures</b>								
		<b>HbO</b>			<b>HbR</b>			
		TMax	AMax	IR	TMax	AMax	IR	
<b>Bayley-III motor score</b>	<b>6 months</b>	$r^1$	0.13	0.13	0.21	0.03	0.24	0.33
		p	0.38	0.40	0.15	0.82	0.10	<b>0.02</b>
	<b>12 months</b>	$r^1$	-0.17	0.02	-0.21	-0.10	-0.06	-0.15
		p	0.34	0.93	0.24	0.57	0.75	0.39

<sup>1</sup> Spearman's correlation coefficient

HbO = oxyhemoglobin, HbR = deoxyhemoglobin, TMax = time to reach the maximum hemoglobin variation, AMax = maximum amplitude of hemodynamic response, IR = integrated response.

Table 2: Changes in motor development and hemodynamic response between six and 12 months. Quantitative data were expressed as Mean (standard deviation)<sup>1</sup> if normal distribution or as median (1<sup>o</sup> – 3<sup>o</sup> quartiles)<sup>2</sup> if non normal distribution. Categorical data were expressed as number (%).

Changes in Bayley-III motor scores and NIRS parameters*			Description of changes in Bayley-II motor scores				
Measures	Preterm	Full-term	Classification of motor development				
$\Delta$ Bayley-III motor scores <sup>1</sup>	1.69 (11.59)	- 5.33 (19.20)	<b>6-months-old</b>		<b>12-months-old</b>		
<b>Changes in HbO response</b>			<b>Preterm</b>	<b>Full-term</b>	<b>Preterm</b>	<b>Full-term</b>	
$\Delta$ TMax_HbO <sup>1</sup>	0.01 (5.15)	1.90 (7.04)	Normal	9 (75.0%)	8 (80.0%)	11 (91,7%)	9 (90.0%)
$\Delta$ AMax_HbO <sup>2</sup>	0.17 (0.13 -0.32)	0.14 (-0.09 -0.29)	Delay (<1sd)	3 (25.0%)	2 (20.0%)	1 (8,3%)	1 (10.0%)
$\Delta$ IR_HbO <sup>1</sup>	- 1.10 (-25.46)	-7.42 (16.60)	<b>Changes in Bayley-III motor scores</b>				
<b>Changes in HbR response</b>			<b>Preterm</b>	<b>Full-term</b>			
$\Delta$ TMax_HbR <sup>1</sup>	0.38 (9.25)	- 2.38 (7.95)	Gain	6 (50.0%)	3 (30.0%)		
$\Delta$ AMax_HbR <sup>2</sup>	0.06 (0.01 - 0.17)	0.06 (-0.06 - 0.26)	Decrease	4 (33.3%)	7 (70.0%)		
$\Delta$ IR_HbR <sup>1</sup>	5.80 (23.31)	4.12(26.01)	Unchanged	2 (16.7%)	0 (0.0%)		

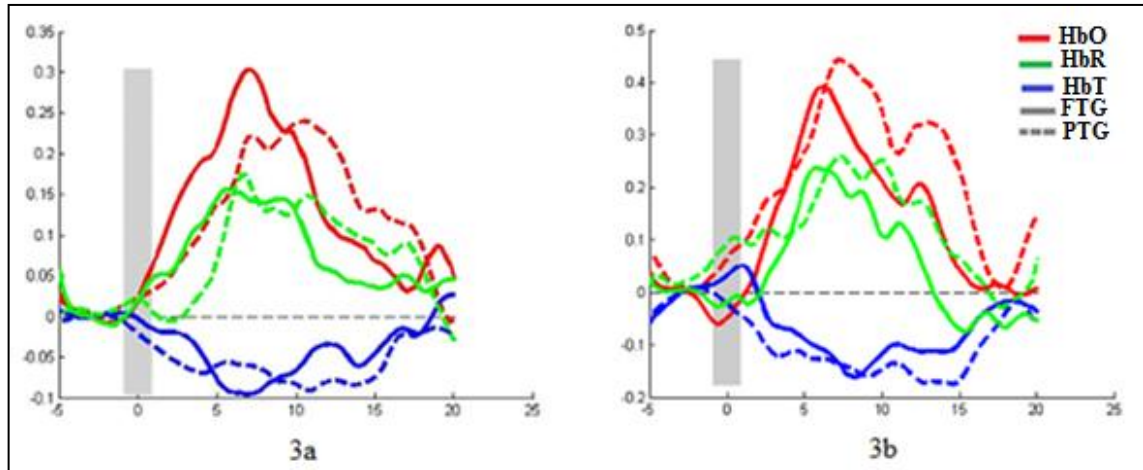
\* These values are the result of the 12 months values deducted the 6 months values (Values at 12 months – values at 6 months). TMax = time to reach the maximum hemoglobin variation, AMax = maximum amplitude of hemodynamic response, IR = integrated response, HbO = oxyhemoglobin, HbR = deoxyhemoglobin.





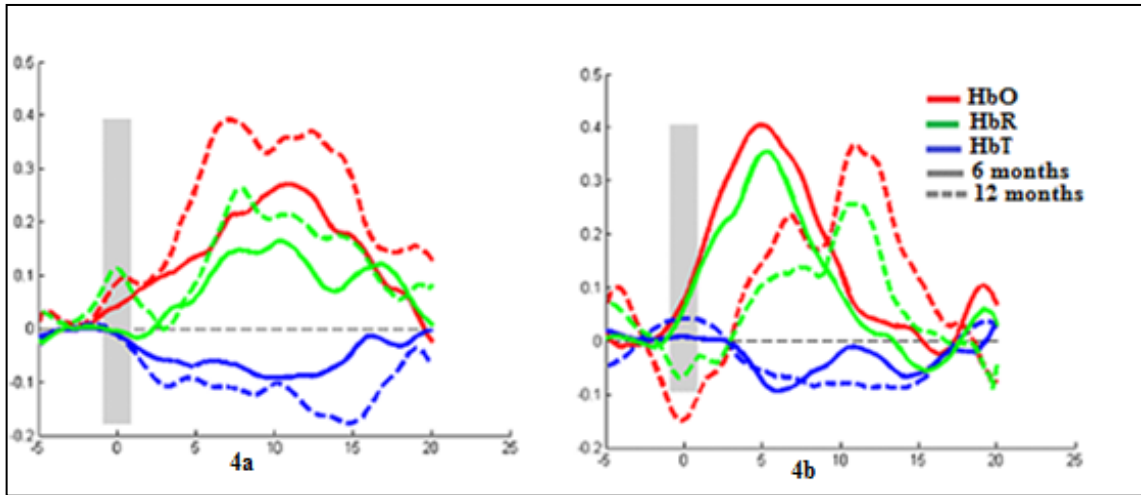


Figure 3 – Averaged time series of hemoglobin concentration changes in six and 12-month-old infants



In figure 3: six-months-old infants (3a); 12-months-old infants (3b); oxyhemoglobin (HbO); deoxyhemoglobin (HbR); total hemoglobin (HbT); full-term group (FTG); preterm group (PTG). In the graphs, the stimulation started at  $t = 0$ .

Figure 4 – Comparison of hemodynamic changes in the averaged time series of hemoglobin concentration of six to twelve months



In figure 4: preterm group (4a); full-term group (4b), oxyhemoglobin (HbO), deoxyhemoglobin (HbR); total hemoglobin (HbT). In the graphs, the stimulation started at  $t = 0$ .

## Supplementary material

Table S1. Perinatal and socioeconomic characteristics of six and 12 months old infants.

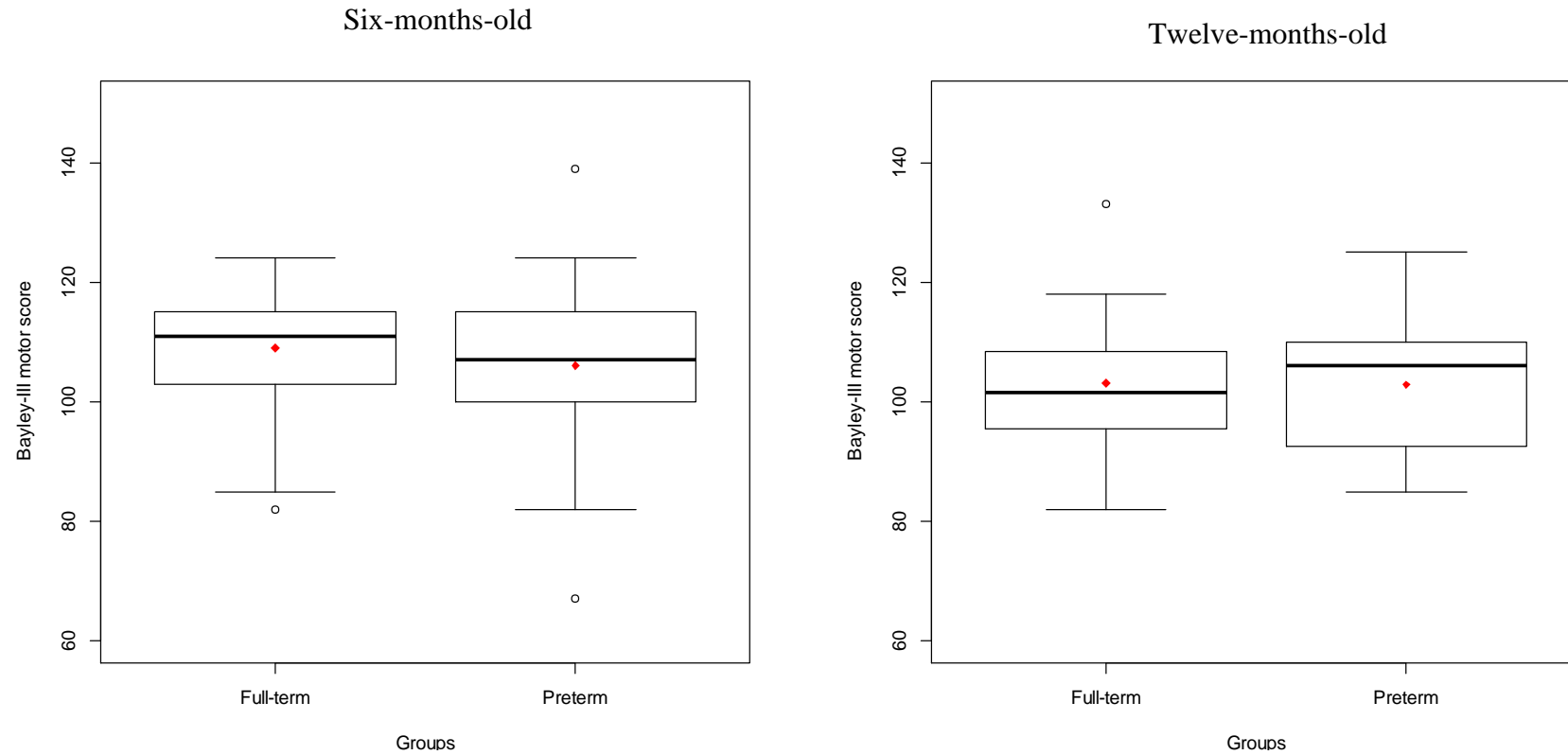
Measures	6 months-old infants (n= 51)				12 month-old infants (n= 35)				
	Preterm	Control	Test	p	Preterm	Control	Test	p	
Birth weight (g)	1,523 (± 475)	3,261(± 446)	30.81 <sup>2</sup>	<0.001	1,552.63 (± 494)	3,165 (± 340)	10.492 <sup>2</sup>	< 0.001	
Gestational age (wk)	31 (± 1.83)	39 (± 1.05)	18.66 <sup>2</sup>	<0.001	30.5 (± 4.13)	39.4 (± 2.24)	7.80 <sup>2</sup>	< <b>0.001</b>	
Male gender	8 (36%)	16 (61%)	3.66 <sup>1</sup>	0.068	9 (47.37%)	12 (75%)	1.66 <sup>1</sup>	0.09	
SES *	> \$ 455 monthly	9 (45%)	6 (24%)	0.729 <sup>1</sup>	0.460	7 (37%)	6 (43%)	0.931 <sup>1</sup>	0.87
	< \$ 455 monthly	11 (55%)	19 (76%)			12 (63%)	8 (57%)		
Days on Neonatal Unit	10.50( 7 - 18) <sup>3</sup>	-	-	-	14.50 (7 - 22) <sup>3</sup>	-	-	-	
ROP	5 (23%) <sup>1</sup>	-	-	-	5 (26%) <sup>1</sup>	-	-	-	
IVH (grade I or II)	16 (73%) <sup>1</sup>	-	-	-	14 (70%) <sup>1</sup>	-	-	-	
BPD	3 (14%) <sup>1</sup>	-	-	-	4 (20%) <sup>1</sup>	-	-	-	
NEC	1(4%) <sup>1</sup>	-	-	-	1 (6%) <sup>1</sup>	-	-	-	

<sup>1</sup>Categorical data were expressed as n (%) and compared with Chi-square test. <sup>2</sup>Continuous data were expressed as mean (standard deviation) and compared using Independent samples t-test. <sup>3</sup>non parametric data were expressed as median (1<sup>o</sup> – 3<sup>o</sup> quartiles)

\* SES was assessed by the Brazilian Economic Classification Criterion (CCEB) and later was categorized in two groups considering monthly income values: group 1 (monthly income > \$455) and group 2 (monthly income < \$455).

SES = socioeconomic status; ROP = retinopathy of prematurity; IVH = intraventricular Hemorrhage; BPD = bronchopulmonary dysplasia; NEC = Necrotizing Enterocolitis.

Figure S1. Boxplot graphs of the distribution of motor assessment results by Bayley-III in preterm and full-term groups at six and twelve months.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É crescente o interesse na realização de estudos sobre os diversos aspectos que perpassam a associação entre o comportamento e a estrutura e /ou o funcionamento cerebral em crianças nos estágios iniciais do desenvolvimento, especialmente a partir das últimas duas décadas. Isso se deve, entre outros fatores, ao aperfeiçoamento e maior disponibilidade de métodos de neuroimagem. Entretanto, devido à complexidade das questões envolvidas nesse processo, muitos aspectos permanecem sem o suficiente entendimento e mais pesquisas se fazem necessárias.

No primeiro artigo, apresentamos evidências de que o funcionamento cortical em resposta à estimulação motora é diferente para crianças pré-termo e a termo aos seis meses de idade, apesar dessas diferenças não terem coincidido com a avaliação das habilidades motoras a partir da Bayley-III, pela qual os grupos se mostraram semelhantes.

Esses resultados levantam uma série de questões sobre como os processos cerebrais influenciam a manifestação de uma habilidade ou comportamento a eles relacionado. Apesar dos grupos serem similares quanto ao desenvolvimento motor, a atividade cortical se mostrou diferente e, ainda assim, os dois instrumentos foram correlacionados. Isso pode estar associado ao tamanho amostral que foi insuficiente para detectar diferenças a partir da escala motora da Bayley-III. Ou pode reforçar hipóteses apresentadas em estudos anteriores sobre as limitações dessa escala para detectar alterações sutis em estágios mais precoces do desenvolvimento infantil. Considerando que a fNIRS foi capaz de identificar diferenças entre os grupos quanto à atividade cortical, podemos inferir que uma medida biológica relacionada ao funcionamento cerebral (como a avaliação da atividade cortical medida pela fNIRS) pode ser útil como uma ferramenta que auxilie o estudo do desenvolvimento infantil. Por outro lado, questionamos se o fato de os grupos terem sido semelhantes quanto ao desenvolvimento motor indique que as diferenças observadas na atividade cortical não representem, necessariamente, uma deficiência nas crianças pré-termo, mas sim um mecanismo de adaptação às restrições impostas pelo nascimento prematuro, no sentido de manter a funcionalidade.

No segundo artigo, os resultados das comparações do desenvolvimento motor e da resposta hemodinâmica cortical aos 12 meses repetiram o mesmo padrão observado aos seis meses. Ou seja, os grupos foram semelhantes quanto ao desenvolvimento motor, mas diferentes na resposta hemodinâmica cortical. Além disso, foi observada uma redução na área ativada pelo estímulo motor nos dois grupos, porém, muito mais proeminente nas crianças a

termo. Nessa idade não houve correlação entre a escala motora da Bayley-III e as medidas de fNIRS. Questionamos se isso foi devido à redução no tamanho amostral. O artigo 2 também apresentou uma análise descritiva de dados longitudinais de um subgrupo de crianças que realizou todas as avaliações. Esses resultados evidenciaram que crianças pré-termo e a termo parecem evoluir de maneira diferente entre seis e 12 meses.

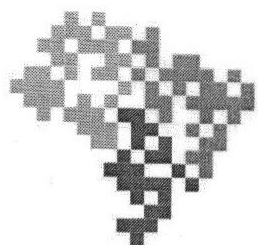
Esse estudo apresentou como uma de suas principais limitações, o tamanho amostral. Para identificar diferenças hemodinâmicas com a fNIRS, o tamanho amostral pareceu suficiente, confirmando os dados da literatura que apontam um número mínimo de 10 crianças em cada grupo para a identificação de diferenças na resposta cortical, mesmo se tratando de crianças, que representam um grupo de grande variabilidade. Porém, para detectar associações entre os dois instrumentos e diferenças quanto ao desenvolvimento motor, o tamanho amostral pode ter sido insuficiente. Ressaltamos que os sujeitos foram recrutados em uma única instituição e as especificidades das características da amostra (fatores de inclusão e exclusão) limitaram o número de crianças elegíveis. Somam-se a isso as dificuldades técnicas para o desenvolvimento das coletas, tanto de fNIRS como da Bayley-III, o que levou a uma perda grande de crianças no decorrer da pesquisa. Essas dificuldades técnicas incluem a dificuldade de adaptação das crianças à touca usada durante o exame de fNIRS e o tempo longo de duração do protocolo de aquisição dos dados, fazendo com que muitas crianças ficassem cansadas, inviabilizando a obtenção das respostas, principalmente as comportamentais. Além disso, o tamanho amostral restrito inviabilizou a realização de análises estatísticas estratificando as crianças nascidas pré-termo por grupos de idade gestacional e/ou peso de nascimento.

Estudos que envolvam amostras maiores são recomendados. Além disso, sugerimos o desenvolvimento de pesquisas que investiguem a atividade cortical e a sua associação com os testes de desenvolvimento em crianças com uma condição de interesse já estabelecida. Uma sugestão seria comparar a resposta cortical de crianças pré-termo com atraso no desenvolvimento motor já diagnosticado por um teste padronizado (como a Bayley-III) com os resultados de crianças pré-termo sem a condição de atraso e com controles nascidos a termo, o que é de nosso interesse para futuras pesquisas. Reforçamos que a complexidade das questões abordadas nesse estudo ainda exige mais esforços para esclarecer as contribuições dos múltiplos fatores envolvidos no desenvolvimento motor de crianças pré-termo, bem como sua associação com a atividade hemodinâmica cortical.



## ANEXOS E APÊNDICES

### ANEXO 1 – Critério de Classificação Econômica Brasil (2013)



CRITÉRIO  
DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA  
BRASIL

ABEP  
associação brasileira de empresas de pesquisa

#### Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2013

A dinâmica da economia brasileira, com variações importantes nos níveis de renda e na posse de bens nos domicílios, representa um desafio importante para a estabilidade temporal dos critérios de classificação socioeconômica. Em relação ao CCEB, os usuários têm apresentado dificuldades na manutenção de amostras em painel para estudos longitudinais. As dificuldades são maiores na amostragem dos estratos de pontuação mais baixa.

A ABEP vem trabalhando intensamente na avaliação e construção de um critério que seja fruto da nova realidade do país. Porém, para que os estudos produzidos pelos usuários do Critério Brasil continuem sendo úteis ao mercado e mantenham o rigor metodológico necessário, as seguintes recomendações são propostas às empresas que tenham estudos contínuos, com amostras em painel:

- A reclassificação de domicílios entre as classe C2 e D deve respeitar uma região de tolerância de 1 ponto, conforme descrito abaixo:
  - Domicílios classificados, no momento inicial do estudo, como classe D --> são reclassificados como C2, apenas no momento em que atingirem 15 pontos;
  - Domicílios classificados, no momento inicial do estudo, como classe C2 --> são reclassificados como D, apenas no momento em que atingirem 12 pontos;
  - O momento inicial de estudos desenvolvidos a partir de amostra mestra é o da realização da amostra mestra;
  - O momento inicial de estudos desenvolvidos sem amostra mestra é o da primeira medição (onda) do estudo.

**IMPORTANTE:** As alterações descritas acima são apenas para os estudos que usem amostras contínuas em painéis. Estudos *ad hoc* e estudos contínuos, com amostras independentes, devem continuar a aplicar o Critério Brasil regularmente.

Outra mudança importante no CCEB é válida para todos os estudos que utilizem o Critério Brasil. As classes D e E devem ser unidas para a estimativa e construção de amostras. A justificativa para esta decisão é o tamanho reduzido da classe E, que inviabiliza a leitura de resultados obtidos através de amostras probabilísticas ou por cotas, que respeitem os tamanhos dos estratos.

A partir de 2013 a ABEP deixa de divulgar os tamanhos separados destes dois estratos.

Finalmente, em função do tamanho reduzido da Classe A1 a renda média deste estrato deixa de ser divulgada. Assim, a estimativa de renda média é feita para o conjunto da Classe A.

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é de **classes econômicas**.

### **SISTEMA DE PONTOS**

#### **Posse de itens**

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

#### **Grau de Instrução do chefe de família**

Nomenclatura Antiga		Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto		Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto	0
Primário completo/ Ginásial incompleto		Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto		Fundamental 2 Completo/ Médio Incompleto	2
Colegial completo/ Superior incompleto		Médio Completo/ Superior Incompleto	4
Superior completo		Superior Completo	8

### **CORTES DO CRITÉRIO BRASIL**

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

## **PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS**

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos  
 Bem alugado em caráter permanente  
 Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses  
 Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos  
 Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses  
 Bem quebrado há mais de 6 meses  
 Bem alugado em caráter eventual  
 Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

### **Televisores**

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

### **Rádio**

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

### **Banheiro**

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

### **Automóvel**

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

### **Empregado doméstico**

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas. Note bem: o termo empregados mensalistas se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos 5 dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

### **Máquina de Lavar**

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semiautomática  
 O tanguinho NÃO deve ser considerado.

### **Videocassete e/ou DVD**

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

### **Geladeira e Freezer**

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:

Havendo geladeira no domicílio, independente da quantidade, serão atribuídos os pontos (4) correspondentes a posse de geladeira;  
 Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª. porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	4 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	6 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	6 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	2 pt

### **OBSERVAÇÕES IMPORTANTES**

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações freqüentes do tipo "...*conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas*

*pele critério é classe B...*" não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas

### **Informações referentes ao LSE 2011 9 RMs – IBOPE Mídia**

<b>Classes</b>	<b>Renda média bruta familiar no mês em R\$</b>
Classe A	9.263
Classe B1	5.241
Classe B2	2.654
Classe C1	1.685
Classe C2	1.147
Classe DE	776

Classes	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF	9 Grandes Áreas
Classe A1	0,6	0,4	0,4	0,4	0,1	0,7	0,6	0,9	0,8	0,5
Classe A2	3,5	2,8	1,6	3,6	3,2	4,0	7,2	6,3	7,7	4,0
Classe B1	4,5	6,5	6,1	9,6	10,4	10,7	14,6	10,4	15,7	10,0
Classe B2	9,5	13,0	12,5	21,9	20,0	26,2	26,8	25,9	24,9	21,8
Classe C1	17,0	20,6	21,9	26,7	28,3	28,4	24,0	28,4	24,9	26,3
Classe C2	30,6	28,1	31,6	23,5	23,8	19,6	17,0	19,4	16,3	22,5
Classe DE	34,3	28,6	25,9	14,3	14,2	10,4	9,8	8,7	9,7	14,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

## ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética (COEP) UFMG



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 Amara**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO 3 – Aprovação do ambulatório Bias Fortes

**PARECER**

**Referente ao projeto:** "Espectroscopia no Infravermelho próximo na predição do neurodesenvolvimento de prematuros ao 04 e aos 08 meses de idade corrigida."

**Pesquisador:** Maria Cândida Ferrarez  
Suelen Rosa de Oliveira

Estamos cientes e de acordo com a realização do referido projeto no Ambulatório Bias Fortes do HC/UFMG, sabendo que não necessitará de recursos adicionais além dos já existentes, no que se refere ao **número de consultórios, pessoal de secretaria e materiais utilizados.**

Atenciosamente,

Belo Horizonte, 19 de Dezembro de 2012

  
Joelma Pereira Dias  
Gerente da Unidade Funcional:  
Bias Fortes, Borges da Costa e Jenny Faria

*Joelma Pereira Dias*  
Gerente UFBB / BC / JF  
Insc. 04348

## ANEXO 4 – Autorização do Departamento de Ensino e Pesquisa (DEPE) do HC-UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais  
Hospital das Clínicas  
Diretoria Geral

UFMG

**MEMORANDO**

Belo Horizonte, 02 de abril de 2013.

**DE:** DEPE-HC/UFMG

**PARA:** Coordenação Administrativa/Arquivo SAME

**PESQUISA DEFE**

Processo nº 004/13: "ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO NA PREDIÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE PREMATUROS AOS 4 E 8 MESES DE IDADE CORRIGIDA"

De ordem da Diretora de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC/UFMG, a pesquisa citada de autoria da Profª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, está aprovada nesta Diretoria, ficando autorizada a colaboradora da pesquisa, Suelen Rosa de Oliveira, a consultar prontuários para coleta de dados, no SAME com agendamento prévio.

Atenciosamente,

Elzi do Carmo Cota Vilela

Secretária – Diretoria HC/UFMG



## ANEXO 5 – Aprovação do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina UFMG

Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina da UFMG

Parecer – Nº 64/2012

**Pesquisador:** SUELEN ROSA DE OLIVEIRA, MARIA CÂNDIDA F. BOUZADA VIANA  
(Orientadora), DÉBORA MARQUES DE MIRANDA (Co-orientadora)  
**Departamento:** Pediatria

**Título do Projeto:** ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO NA PREDIÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE PREMATUROS AOS 4 E 8 MESES DE IDADE CORRIGIDA

**Detalhe os pontos relevantes que o (a) levaram a avaliar positiva ou negativamente as questões acima:**


Trata-se de pesquisa de abordagem quantitativa, descritiva e longitudinal. Tem como objetivos: avaliar o neurodesenvolvimento de crianças nascidas prematuras pelo teste de Bayley III e a atividade hemodinâmica cortical a partir das variações do volume sanguíneo cerebral (CBV) e do consumo de oxigênio, em crianças nascidas prematuras, na primeira consulta, aos 4 e aos 8 meses de idade corrigida. Os participantes serão crianças em acompanhamento no Ambulatório da Criança de Risco (ACRIAR) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), egressas da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal dessa instituição. Após a avaliação, as famílias serão orientadas sobre o desempenho da criança e os participantes que apresentarem escore menor que 85 em duas ou mais escalas serão encaminhados para acompanhamento com as especialidades demandadas, buscando favorecer uma intervenção precoce. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem claros. Como benefício direto aos participantes, ressalta-se o fato de que as crianças serão avaliadas quanto à função hemodinâmica cortical, a partir de uma tecnologia avançada e segura, o que poderá favorecer a detecção precoce de alterações. Um estudo piloto com 20 crianças será realizado para definição do tamanho amostral. O TCLE está bem elaborado.

**Voto:** aprovado.

**Parecerista:**

APROVADO EM REUNIÃO DE  
CÂMARA DEPARTAMENTAL

23/11/12

  
Prof. Suelen Rosa de Oliveira  
Chefe do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO 6 – Aprovação da Unidade Funcional Ginecologia, obstetrícia e neonatologia do HC-UFMG



A Unidade Funcional Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia têm como parecer favorável à realização do Projeto de Pesquisa intitulada **“ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO NA PREDIÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE PREMATUROS AOS 6 E 12 MESES DE IDADE CORRIGIDA”**.

Reiteramos que a sua realização não implica custos para esta Unidade Funcional.

Belo Horizonte, 20 de setembro de 2013.

*Denise de Fátima Torres*  
Insc. 12129-0  
Gerente UFGONeo - HC

**Denise de Fátima Torres**  
Gerente Unidade Funcional Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia.  
Hospital das Clínicas - UFMG

## APÊNDICE 1 – Artigo de revisão de literatura

Rev Paul Pediatr. 2015;33(2):230-240

REVISTA PAULISTA  
DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

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

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

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

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

## PALAVRAS-CHAVE

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

## Resumo

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

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

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

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

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

\* Autor para correspondência.

E-mail: sufmng@yahoo.com.br (S.R. Oliveira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.003>

0103-0582/© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**KEYWORDS**

Child development;  
Spectroscopy  
Near-infrared;  
Hemodynamics

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

**Abstract**

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

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

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

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

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

**Introdução**

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

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

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

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

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

**Método**

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

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

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

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



Figura 1 Criança de nove meses ao fazer o exame de espectroscopia (NIRS) no colo da mãe.  
Fonte: Arquivo pessoal, com autorização da família.

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

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

## Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

## Discussão

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Tabela 3 (Continuação)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

### Financiamento

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

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Referências

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

perinatally asphyxiated neonates related to outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81:F110-5.

33. Van Bel FV, Dorrepaal CA, Benders MJ, Zeeuwe PE, Van de Bor MV, Berger HM. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. Pediatrics. 1993;92:365-72.

34. Hespos SJ, Ferry AL, Cannistraci CJ, Gore J, Park S. Using optical imaging to investigate functional cortical activity in human infants. In: Roe AW, editor. Imaging the brain with optical methods. New York: Springer; 2010. p. 159-76.

35. Taga G, Asakawa K, Maki A, Konishi Y, Koizumi H. Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography. PNAS. 2003;100:10722-7.

36. Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. Clin Perinatol. 2009;36:807-34.

37. Iwanaga R, Tanaka G, Nakane H, Honda S, Imamura A, Ozawa H. Usefulness of near-infrared spectroscopy to detect brain dysfunction in children with autism spectrum disorder when inferring the mental state of others. Psychiatry Clin Neurosci. 2013;67:203-9.

38. Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, et al. Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. PLoS One. 2013;8:e56087.

39. Tsujimoto S, Yasumura A, Yamashita Y, Torii M, Kaga M, Inagaki M. Increased prefrontal oxygenation related to distractor-resistant working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Child Psychiatry Hum Dev. 2013;44:678-88.

40. Chaudhary U, Hall M, Gonzalez J, Elbaum L, Bloyer M, Godavarty A. Motor response investigation in individuals with cerebral palsy using near infrared spectroscopy: pilot study. Appl Opt. 2014;53:503-10.

41. Kurz MJ, Wilson TW, Arpin DJ. An fNIRS exploratory investigation of the cortical activity during gait in children with spastic diplegic cerebral palsy. Brain Dev. 2014. Epub 2014 Feb 5.

42. Tian F, Delgado MR, Dhamne SC, Khan B, Alexandrakis G, Romero MI, et al. Quantification of functional near infrared spectroscopy to assess cortical reorganization in children with cerebral palsy. Opt Express. 2010;18:25973-86.

43. Imai M, Watanabe H, Yasui K, Kimura Y, Shitara Y, Tsuchida S, et al. Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome. Neuroimage. 2014;85:272-8.

## APÊNDICE 2 – Artigo original (3)

**Title:** Cognitive Assessment in Preterms at First Year by Bayley-III: Developmental Performance and Associated Factors

**Authors:** Suelen Rosa de Oliveira<sup>ab</sup>, Ana Carolina C.P. Machado<sup>a</sup>, Jonas Jardim de Paula<sup>a</sup>, Leandro Augusto Braga<sup>a</sup>, Lívia de Castro Magalhães<sup>a</sup>, Débora Marques de Miranda<sup>a</sup>, Maria Cândida F. Bouzada<sup>a</sup>

**Institutional affiliation:** <sup>a</sup>Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

**Corresponding author address:** <sup>b</sup>Suelen Rosa de Oliveira. E-mail: sufmg@yahoo.com.br

**E-mail addresses:** sufmg@yahoo.com.br (Oliveira, SR), carolaraxa.acm@gmail.com (Machado, ACCP), jonasjardim@gmail.com (de Paula, JJ), leanaugusto@hotmail.com (Braga, LA), debora.m.miranda@gmail.com (Miranda, DM), ferrarez@gmail.com (Bouzada, MCF).

**Author notes:** This study was supporting by Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG (project number 21550) and the funding source had no involvement on conduct of the research.

Artigo submetido à revista *Research in Developmental Disabilities*

Fator de impacto da revista: 1.887

Qualis Capes Medicina II: A2

**Abstract**

Preterm infants are a high risk group for neurodevelopment delays, especially in cognitive domain. The early detection of disabilities is essential to provide adequate interventions. The present study aims to analyse the cognitive development of preterm infants at 6 and 12 months of corrected age and its associations with perinatal and socioeconomic factors. Forty infants (20 preterm and 20 full-term) at 6 and 12-months old were evaluated using Bayley-III. Correlations between cognitive outcome and associated factors were assessed using Spearman correlation. Stepwise multiple linear regression analysis with covariance was applied to identify changes on cognitive score between 6 and 12 months. Bayley-III Cognitive score in full-term group was significantly higher than in preterm group both at 6 and 12 months of age. Birth weight and head circumference at birth were directly associated with cognitive score in full-term infants. Past of necrotizing enterocolitis was inversely associated with cognitive score in preterms. Evaluating both groups shows increases in cognitive score between 6 and 12 months, but the gain was more pronounced in preterms. These findings suggest some cognitive catch up despite the restrictions imposed by premature birth and emphasize the importance of early interventions in this population.

**What this paper adds?**

Few data are available about the cognition of preterms in countries in development. This work reinforces the idea that cognitive differences between children born prematurely and children born at term should be identified very early in the course of development. Evaluating two time points of cognitive development of premature infants at 6 and 12 months, we can design best trajectories and were able to identify important risk factors.

**Keywords:** Infant premature, Child development, Cognition, Cognition disorders

## 1. Introduction

Preterm-born children are a high risk population for neurodevelopment delay and cognitive impairment (Bhutta, Cleves, Casey, Craddock, & Anand, 2002; Hack & Fanaroff, 1999; Månsson & Stjernqvist, 2014; Wong & Edwards, 2013). Developmental delays and differences in preterm as compared with full-term infants are clearly seen within the first year of life (Greene, Patra, Nelson, & Silvestri, 2012).

This setting becomes even more relevant if we consider that the number of preterm births and the survival rates for preterm births have increased because of technological advances incorporated into neonatal care in recent decades and the collaborative efforts of obstetricians and neonatologists (Saigal & Doyle, 2008). However, the prevalence of morbidities including neuropsychomotor disorders after discharge, remains high (Castro, Rugolo, & Margotto, 2012; Månsson & Stjernqvist, 2014; Sansavini et al., 2014).

Since mortality rates have fallen, the focus for perinatal intervention has been the development of strategies to reduce long-term morbidity, especially the prevention of abnormal brain development and brain damage (Saigal & Doyle, 2008). This potential of neurodevelopmental delays highlights the importance of preterm neurodevelopment assessment in order to assess and enroll in early intervention (Greene et al., 2012).

Among the instruments for infant development assessment, the Bayley Scales of Infant Development (BSID) is the instrument most widely used for cognitive assessment in preterm infants until the third year of life (Luttikhuisen dos Santos, de Kieviet, Königs, van Elburg, & Oosterlaan, 2013). The third edition of BSID is the latest version of the Bayley Scales and was published in 2006. The Bayley-III differs from the previous version (BSID-II) in many aspects, including to isolate cognitive skills from language skills (Lowe, Erickson, Schrader, & Duncan, 2012). With the introduction of Bayley-III, most clinical follow up programs and research projects began to use the current version (Reuner, Fields, Wittke, Löprrich, & Pietz,



2013). However, despite the current version was published nearly ten years ago, most studies using the Bayley-III focus on the evaluation of extremely low birth weight infants (<1000 g) in the second year of life (Greene et al., 2012), with transversal approach. In addition, little is known about the neurodevelopmental patterns of the Bayley-III within the first year of life for preterm infants (Greene et al., 2012).

Considering this scenario, the present study aims, in two time points evaluate cognitive development of premature infants at 6 and 12 months corrected age and look for the perinatal and socioeconomic factors associated with the best cognitive trajectories in the first year of life.

## **2. Methods**

### **2.1. Design**

This is a longitudinal study conducted between September 2013 and August 2015. The cognitive development of preterm and full-term infants was assessed using the Bayley-III at the ages of 6 and 12 months. For preterm infants, we considered the corrected age (CA). All parents gave their written informed consent and the study was approved by the Human Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Brazil. The study is in accordance to the Helsinki declaration.

### **2.2. Participants**

Forty infants participated in this study, allocated to two groups: preterm and full-term. Both groups were born between 2013 and 2014 at the maternity unit in the university hospital of Federal University of Minas Gerais (UFMG). Participants from both groups live in the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. They come from low-income families and served by public health services. The preterm group included 20 infants born

with gestational age (GA) less than 34 weeks. They were recruited from the institution's follow-up program for high-risk children called ACRIAR. Infants with severe sensory impairments (blindness, deafness), cerebral palsy, genetic syndromes, congenital abnormalities, congenital infections, symptomatic congenital heart defects, Apgar score less than 7 at 5 minutes, muscle tone alterations, intraventricular hemorrhage (IVH) greater than grade 3 and 4, periventricular leukomalacia (PVL), were excluded. The full-term group included 20 infants born with more than 37 weeks of GA and without any known medical diagnoses or atypical development. All infants underwent transfontanellar ultrasound to exclude brain morphological abnormalities.

### 2.3. Cognitive development assessment

Cognitive development was assessed using the Cognitive Scale of the Bayley-III in free-distraction environment. The Bayley-III Cognitive scale consists of 91 items that assess the sensorimotor development, exploitation and manipulation, relationship between objects, concept formation and memory. For analysis purposes, the raw scores were converted into composite scores. The BSID-III has been shown to be a valid tool both in research and in clinical practice; with satisfactory reliability and validity as reported by the authors (Bayley, 2006). The Bayley-III test–retest reliability range from .67 to .94, internal consistency coefficients (using the split half method) of .87–.93, and moderate to high correlations with measures of similar domains. Each composite score had a mean of 100 points and a standard deviation of 15 points (Bayley, 2006). All evaluations were performed by the same researcher, who was previously trained.

### 2.4. Socioeconomic and perinatal clinical data

The definition of perinatal clinical data and socioeconomic characteristics included in this study was based on the results of research about factors associated with the cognitive development of until the age of five (Greene et al., 2012; Guerra et al., 2014; Hack et al., 2000; Johnson, et al., 2015; Mikkola et al., 2005; Ronfani et al., 2015; Santos et al., 2008;). Socioeconomic data included socioeconomic level and paid maternal employment. Perinatal factors included maternal age, cesarean delivery, corticosteroids antenatal, gestational age (GA), birth weight (BW), head circumference at birth, small for GA, male gender, Apgar score at 5 minutes, days in the neonatal unit, sepsis, retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage grade I or II (IVH I or II), hyaline membrane disease (HMD), bronchopulmonary dysplasia (BPD), invasive mechanical ventilation time (IMVT) and necrotizing enterocolitis (NEC).

Perinatal clinical data were obtained from hospital records and registered onto recorded forms. Socioeconomic data were obtained through interviews with parents and by the Criterion of Economic Classification Brazil (CCEB).<sup>2</sup>

## 2.5. Statistical analysis

The sample size was estimated from a pilot study with 14 full-term and 14 preterm infants, with the same characteristics of the study participants. The statistical power was calculated using the software G \* Power 3.1.9.2 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007) to compare independent samples means. Assuming a  $\alpha$  error of 0.05, a 95% power study and effect size of 1.24 (using the d Cohen test) for detecting differences in mean cognitive score among the groups, the total sample requirement was estimated to be 40 infants (20 in each group).

---

<sup>2</sup> Briefly, the CCEB is an economic segmentation tool that uses household characteristics (presence and quantity of some household items of comfort and degree education of the household head) to classify population according to average monthly income into six groups: A (\$3,523 or higher), B1 (\$1,917), B2 (\$995), C1 (\$595), C2 (\$407) and D/E (until \$285).

We analysed the results using IBM SPSS Statistics 17.0 and the significance level established at  $p < 0.05$ . Descriptive statistical was presented as mean  $\pm$  standard deviation or number (percent). The numerical variables were compared by the Mann-Whitney test for non-parametric data and t-test for independent samples for parametric data. Categorical variables were compared by the chi-square test. The Bayley-III cognitive score at 6 and 12 months was compared using t-test for independent sample.

To analyse the change in cognitive score of 6 to 12 months was used the t test for repeated samples. The correlations between cognitive score and socioeconomic and perinatal characteristics were established from Spearman correlation. Trying to understand predictors to this evolution in cognitive scores observed between 6 and 12 months, we apply stepwise multiple linear regression analysis using statistically correlated variables to cognitive development at 12 months for total sample, adjusted for the cognitive score at 6 months.

### **3. Results**

At 6-months old, we obtained cognitive assessment results of 54 children, 25 preterm and 29 full-term, among them 40 (20 preterm and 20 full-term) attended the assessment at the age of 12 months and all of them completed the evaluation. The loss of follow-up at 12 months occurred because the parents could not be located, parents had economic difficulties to go to the assessment session and unjustified absences by parents. Thus, the loss of follow up was 22.9%. Descriptive statistics appear in Table 1 and only includes children who participated in all assessments. Full-term and preterm groups were different regard birth weight, gestational age, head circumference at birth and cesarean section. However, the groups were similar in male gender, Apgar score at 5 minutes, socioeconomic status and maternal age. Regards group comparisons, we found that the Bayley-III Cognitive score in

full-term group was significantly higher than in preterm group both at 6 and 12 months of age ( $p = 0.002$  and  $p = 0.024$ , respectively).

Changes in cognitive score of 6 to 12 months were shown in Table 2. We found that, for the total sample, infants show a statistically significant increase in cognitive score between 6 and 12 months, and this gain is, on average, 6.05 points ( $p = 0.008$ ). Analysing groups separately, we found that the preterm group showed a significant increase in cognitive scores, with a gain of 7.85 points ( $p = 0.019$ ). The control group, despite having a gain of 4.85 points on cognitive score, this change was not statistically significant ( $p = 0.190$ ).

The association between cognitive development and socioeconomic and perinatal characteristics were also tested. The results were shown in Table 3.

Table 4 shows the results from the multiple regression analysis. For this procedure we adopted a post hoc procedure to estimate sample size. Considering four predictors we have 92% power to detect a large effect size, 79% to detect a moderate effect size and 49% to detect a small effect. We find that, for these children, the only predictor of cognitive development at 12 months was the cognitive performance at 6 months. The cognitive scores at 6 months explains 23% of the variability of the cognitive score at 12 months. Each unit added to the cognitive score at 6 months increases the 12 months cognitive score in 0.445 units.

## **4. Discussion**

### **4.1. Main findings**

The present study examined the cognitive performance and associated factors in preterm and full-term infants in an early assessment of neurodevelopment. Considering that this period is marked by the emergence of several cognitive and emotional competences (Bell & Fox, 1994; Rose, Feldman, & Jankowski, 2005), it is important to improve our understanding of the cognitive development and the risk factors associated with prematurity

in this period. Furthermore, previous studies have shown that preterm infants exhibit poorer cognitive performance compared to full-terms (Breeman, Jaekel, Baumann, Bartmann, & Wolke, 2015; Johnson et al., 2015). These deficits seem to remain throughout childhood and could contribute to altered neurodevelopmental trajectories in school age and adolescence (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, van Goudoever, & Oosterlaan, 2009; Anderson & Doyle, 2008; Breeman et al., 2015; Luttikhuisen dos Santos et al., 2013;).

In this study, the preterm group shows a poorer cognitive performance than the full-term group, both 6 as at 12-months old. These results are consistent with previous studies that compared the cognitive development of preterm and full-term controls in the first three years of life (Breeman et al., 2015; Guerra et al., 2014; Johnson et al., 2015; Lobo & Galloway, 2013; Sansavini et al., 2014). Importantly, these differences were identified in individuals without severe neurological problems like cerebral palsy or sensory impairments (blindness and deafness), which allow to infer about consequences of prematurity per se without confounding factors (Breeman et al., 2015; Saigal & Doyle, 2008). Breeman et al. in a cohort about cognitive function in very preterm and very low birth weight from 5 months to 26 years of life have found that these individuals, across all assessments, had significantly lower Intelligence Quotient (IQ) scores than full-term controls. They also found that cognitive function in adulthood could be fairly well estimated from age 20 months in very preterm and very low birth weight children (Breeman et al., 2015).

The heterogeneous cognitive outcomes found in many studies of neurodevelopment are understandable if we consider the complex interaction among biological and environmental constraints characterizing preterm children and the timing in which these constraints occur (Sansavini, Guarini, & Caselli, 2011; Sansavini et al., 2014). As these studies normally involve children with different interactions between biological and environmental conditions (such as gestational age, birth weight, socioeconomic and perinatal

characteristics), heterogeneous outcomes are expected to appear. So, we analyse developmental trajectories in individuals matched for SES and gender in a developing country and we identify a kind of a catch up for premature individuals, without none social factor strongly impacting in this development (National Scientific Council on the Developing Child, 2007).

On the other hand, the groups were different regard birth weight, gestational age, head circumference at birth and cesarean section. These differences were attributed to prematurity per se. We found that head circumference at birth to 6 months and birth weight at 12 months were directly correlated to cognitive development of the control group. Anthropometric characteristics such as birth weight and head circumference are mentioned in the literature as possible factors associated with neurodevelopment both in the early (Eickmann, Malkes, & Lima, 2012) and later stages of neurodevelopment (Gallo et al., 2011). Birth weight was also associated with cognitive development at 12 months (Halpern, Giugliani, Victora, Barros, & Horta, 2002) and at 18-22 months full-term infants (Lowe, Erickson, & MacLean, 2010).

In preterm infants, NEC was inversely associated with cognitive development at 12 months. Neonatal unit history and potential complications as expected are associated with adverse outcomes. Preterms survivors of stage II or higher NEC are at risk for long-term neurodevelopmental impairment, especially if they have surgery. Risk of cerebral palsy and cognitive and severe visual impairment is significantly higher in neonates with NEC (Schulzke, Deshpande, & Patole, 2007). More research is need to clarify if there is a risk directly evolving NEC or if it means only severity of the prematurity and their complications.

At 6 months, we observed that the control group was significantly older than the preterm group, and this difference was on average of 11 days. However, as the composite score of the Bayley-III is previously adjusted to age and the child is tested up to their ceiling

level, we consider that this difference did not affect the interpretation of the results (Evensen, Skranes, Brubakk, & Vik, 2009).

We also investigated the changes in mean cognitive scores between 6 and 12 months and found that both groups showed an increase in cognitive score. However, this increase was only statistically significant in the total sample and in the preterm group. This suggests that the increase in the cognitive score between 6 and 12 months verified in these infants seems to be a phenomenon more related to the preterm development, as a kind of 'catch up' in the first year of life. While the cognitive development of the full-term group seems to be more stable during this period. Importantly, despite the premature group have presented a more significant gain in cognitive score between 6 and 12 months, the mean score in preterm group at 12 months still remains lower than in full-terms in the same age (Full-term:  $120 \pm 12.03$  and Preterm:  $110.85 \pm 12.51$ ,  $p = 0.024$ ). These results are in agreement with previous studies reporting improvement in the results of cognitive testing in premature infants during early childhood (Ment et al., 2003; Sansavani et al., 2014). One possibility for that more pronounced cognitive gain in preterm group may be a compensatory trajectory of development (Parrila, Aunola, Leskinen, Nurmi, & Kirby, 2005; Sansavani et al., 2014). In preterm infants, this process can be even more pronounced, since the catch-up of head circumference seems to occur already in first year of life (Rugolo, 2005). Postnatal growth of the head or catch-up of head circumference has been associated with better outcome of development, since it is directly correlated to brain volume (Hack et al., 1991; Garcia-Alix et al., 2004). It is important to consider that the rates of growth and brain development in the first year of life are very high and incomparable to any other time of postnatal development (Franceschini et al., 2007). Post mortem and neuroimaging studies have shown that at approximately 12-months old the infants reach maximum synaptic density and the pattern of glucose utilization in an infant resembles that of an adult (Franceschini et al., 2007;



Huttenlocher, 1979). At the same time, infants show improved cognitive and behavioral performance (Chugani, 1998). In this scenario, the more pronounced improvement in cognitive performance observed in preterm infants may suggest the development of alternative compensatory neural networks in response to injury in the premature brain, that arise during development and seem to preserve overall function through plasticity (Luciana, 2003; Mathur, Neil, & Inder, 2010; Schafer et al., 2009). In the same direction, recent long-term studies demonstrate progressive improvement over time in children without IVH grade III-IV or significant white matter injury, suggesting some capacity for recovery, which has yet to be fully investigated (Taylor, 2015).

Another condition that could be associated with this cognitive improvement shown by premature infants in the first year of life is the fact that these children participate regularly in a multidisciplinary program of monitoring of child growth and development, being referred for intervention programs when necessary. Studies of premature-born childrens have demonstrated that cognitive development in urban contexts in developing countries could be substantially increased by early developmental intervention, such as psychosocial stimulation and preschool experience (Santos et al., 2008). In a review of published randomized trials of early developmental intervention, a meta-analysis concluded that these programs improved cognitive outcomes at preschool age (Spittle, Orton, Anderson, Boyd, & Doyle, 2012).

We also try to find predictors to this evolution in cognitive scores observed between 6 and 12 months. Cognitive scores at 6 months was the only variable correlated with cognitive performance at 12 months, explain 23% of the variability of the cognitive score at 12 months. This finding also reinforces the importance of early detection of disabilities and referrals to intervention programs. These infants should be monitored closely in the first months and years of life. At the first sign of delay, appropriate interventions should be initiated (Lobo & Galloway, 2013).

#### 4.2. Study limitations and future research

This study has some limitations. First, we studied a small sample, especially if we consider number of variables used. However, we reached the size sample calculated from a pilot study that included infants with the same characteristics of the studied sample and we obtained both a power study and high effect size. So, we believe that the statistical analysis was not impaired by the small sample size and that the infants included in research are representative of the infants generally found in public health services in our region. However, the generalizability of our results limited to the kinds of participants included in our sample. The study sample was, therefore, restricted to infants who suits the inclusion criteria and who were attended in this service between September 2013 and August 2015. The realization of collaborative studies with other preterm follow up service existing in our city could be a prospect for future studies, which we could reach a larger sample. Second, we evaluate only two ages, which limits inferences and trajectory design. More research is needed including more neurodevelopment assessments.

#### **5. Conclusion**

Preterm infants had a poorer cognitive performance than those full-term at 6 and 12-months old. Anthropometric variables and perinatal complications seems to be associated with cognitive development at this age. Between 6 and 12 months, premature infants presented greater gains in cognitive score, suggesting some recovery capacity despite the restrictions imposed by premature birth. The results reinforce the need of early assess of the neurodevelopment and the importance of early intervention.

## References

- Aarnoudse-Moens, C. S. A., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 124(2), 717–728.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2816>
- Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2008, February). Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Seminars in perinatology*, 32(1), 51-58.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.12.009>
- Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development (3<sup>rd</sup> ed.). San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Bell, M. A., & Fox, N. A. (1994). Brain development over the first year of life. *Human behavior and the developing brain*, 314-345.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*, 288(6), 728-737. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.6.728>
- Breeman, L. D., Jaekel, J., Baumann, N., Bartmann, P., & Wolke, D. (2015). Preterm cognitive function into adulthood. *Pediatrics*, 136(3), 415-423.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-0608>
- Castro, M. P. D., Rugolo, L. M. S. S., & Margotto, P. R. (2012). Survival and morbidity of premature babies with less than 32 weeks of gestation in the central region of Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 34(5), 235-242.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000500008>
- Chugani, H. T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Preventive medicine*, 27(2), 184-188.  
<http://dx.doi.org/10.1006/pmed.1998.0274>

- Eickmann, S. H., Malkes, N. F. D. A., & Lima, M. D. C. (2012). Psychomotor development of preterm infants aged 6 to 12 months. *Sao Paulo Medical Journal*, *130*(5), 299-306. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802012000500006>
- Evensen, K. A. I., Skranes, J., Brubakk, A. M., & Vik, T. (2009). Predictive value of early motor evaluation in preterm very low birth weight and term small for gestational age children. *Early human development*, *85*(8), 511-518. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.04.007>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*, 175-191. <http://dx.doi.org/10.3758/BF03193146>
- Franceschini, M. A., Thaker, S., Themelis, G., Krishnamoorthy, K. K., Bortfeld, H., Diamond, S. G., ... & Grant, P. E. (2007). Assessment of infant brain development with frequency-domain near-infrared spectroscopy. *Pediatric research*, *61*, 546-551. <http://dx.doi.org/10.1203/pdr.0b013e318045be99>
- Gallo, E. A. G., Anselmi, L., Dumith, S. D. C., Scazufca, M., Menezes, A. M. B., Hallal, P. R. C., & Matijasevich, A. (2011). Tamanho ao nascer e problemas de saúde mental aos 11 anos em uma coorte brasileira de nascimentos. *Cadernos de Saúde Pública*, *27*(8), 1622-1632. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800017>
- Garcia-Alix A, Saenz-de Pipaon M, Martinez M, Salas-Hernandez S, Quero J (2004). Utilidad del perímetro cefálico em el recién nacido para anticipar problemas em el neurodesarrollo. *Revista de Neurologia*, *39*(6), 548-54.
- Greene, M. M., Patra, K., Nelson, M. N., & Silvestri, J. M. (2012). Evaluating preterm infants with the Bayley-III: patterns and correlates of development. *Research in developmental disabilities*, *33*(6), 1948-1956. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2012.05.024>

- Guerra, C. C., Moraes Barros, M. C., Goulart, A. L., Fernandes, L. V., Kopelman, B. I., & dos Santos, A. (2014). Premature infants with birth weights of 1500–1999 g exhibit considerable delays in several developmental areas. *Acta Paediatrica*, *103*(1), e1-e6. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12430>
- Hack, M., Breslau, N., Weissman, B., Aram, D., Klein, N., & Borawski, E. (1991). Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *New England Journal of Medicine*, *325*(4), 231-237. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199107253250403>
- Hack, M., & Fanaroff, A. A. (1999). Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early human development*, *53*(3), 193-218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(98\)00052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(98)00052-8)
- Hack, M., Wilson-Costello, D., Friedman, H., Taylor, G. H., Schluchter, M., & Fanaroff, A. A. (2000). Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *154*(7), 725-731. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.154.7.725>
- Halpern, R., Giugliani, E. R. J., Victora, C. G., Barros, F. C., & Horta, B. L. (2002). Risk factors for suspicion of developmental delays at 12 months of age. *Revista chilena de pediatría*, *73*(5), 529-539. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000500016>
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, *163*(2), 195-205. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)
- Johnson, S., Evans, T. A., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., ... & Boyle, E. M. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal*

*and Neonatal Edition*, 100(4), F301–F308. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-307684>

Lobo, M. A., & Galloway, J. C. (2013). Assessment and stability of early learning abilities in preterm and full-term infants across the first two years of life. *Research in developmental disabilities*, 34(5), 1721-1730.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.02.010>

Lowe, J., Erickson, S. J., & MacLean, P. (2010). Cognitive correlates in toddlers born very low birth weight and full-term. *Infant Behavior and Development*, 33(4), 629-634.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2010.07.016>

Lowe, J. R., Erickson, S. J., Schrader, R., & Duncan, A. F. (2012). Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta paediatrica*, 101(2), e55-e58. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02517.x>

Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and psychopathology*, 15(04), 1017-1047. <http://dx.doi.org/10.1017/S095457940300049X>

Luttikhuis dos Santos, E. S., de Kieviet, J. F., Königs, M., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2013). Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early human development*, 89(7), 487-496. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008>

Månsson, J., & Stjernqvist, K. (2014). Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatrica*, 103(5), 504-511.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.12585>

- Mathur, A. M., Neil, J. J., & Inder, T. E. (2010, February). Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant: the evolving role of advanced magnetic resonance imaging. *Seminars in perinatology*, 34(1), 57-66.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2009.10.006>
- Ment, L. R., Vohr, B., Allan, W., Katz, K. H., Schneider, K. C., Westerveld, M., ... & Makuch, R. W. (2003). Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *Jama*, 289(6), 705-711. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.6.705>
- Mikkola, K., Ritari, N., Tommiska, V., Salokorpi, T., Lehtonen, L., Tammela, O., ... & Fellman, V. (2005). Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997. *Pediatrics*, 116(6), 1391-1400. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0171>
- National Scientific Council on the Developing Child (2007). *The Timing and Quality of Early Experiences Combine to Shape Brain Architecture: Working Paper No. 5*. Retrieved from [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu)
- Parrila, R., Aunola, K., Leskinen, E., Nurmi, J. E., & Kirby, J. R. (2005). Development of individual differences in reading: Results from longitudinal studies in English and Finnish. *Journal of Educational Psychology*, 97(3), 299-319.  
<http://dx.doi.org/10.1037/0022-0663.97.3.299>
- Reuner, G., Fields, A. C., Wittke, A., Löpprich, M., & Pietz, J. (2013). Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *European Journal of Pediatrics*, 172(3), 393-400.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1902-6>
- Ronfani, L., Brumatti, L. V., Mariuz, M., Tognin, V., Bin, M., Ferluga, V., ... & Barbone, F. (2015). The complex interaction between home environment, socioeconomic status, maternal IQ and early child neurocognitive development: a multivariate analysis of

data collected in a newborn cohort study. *PLoS one*, 10(5), e0127052.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127052>

Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2005). The structure of infant cognition at 1 year. *Intelligence*, 33(3), 231-250. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2004.11.002>

Rugolo, Ligia Maria Suppo de Souza. (2005). Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *Jornal de Pediatria*, 81(1, Suppl. 1), S101-S110.

<http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000200013>

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.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)

Sansavini, A., Guarini, A., & Caselli, M. C. (2011). Preterm birth: Neuropsychological profiles and atypical developmental pathways. *Developmental disabilities research reviews*, 17(2), 102-113. <http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.1105>

Sansavini, A., Pentimonti, J., Justice, L., Guarini, A., Savini, S., Alessandrini, R., & Faldella, G. (2014). Language, motor and cognitive development of extremely preterm children: Modeling individual growth trajectories over the first three years of life. *Journal of communication disorders*, 49, 55-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcomdis.2014.02.005>

Santos, D. N., Assis, A. M. O., Bastos, C. S. A., Santos, L. M., Santos, C. A. S., Strina, A., ... & Barreto, M. L. (2008). Determinants of cognitive function in childhood: a cohort study in a middle income context. *BMC Public health*, 8(1), 202.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-202>

Schafer, R. J., Lacadie, C., Vohr, B., Kesler, S. R., Katz, K. H., Schneider, K. C., ... & Ment, L. R. (2009). Alterations in functional connectivity for language in prematurely born adolescents. *Brain*, 132(3), 661-670. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn353>



- Schulzke, S. M., Deshpande, G. C., & Patole, S. K. (2007). Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *161*(6), 583-590. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.6.583>
- Spittle, A., Orton, J., Anderson, P., Boyd, R., & Doyle, L. W. (2012). Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005495.pub3>
- Taylor, H. G. (2015). Multiple risks for long-term cognitive impairments following preterm birth. *Acta Paediatrica*, *104*(3), 218-220. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12900>
- Wong, H. S., & Edwards, P. (2013). Nature or nurture: a systematic review of the effect of socio-economic status on the developmental and cognitive outcomes of children born preterm. *Maternal and child health journal*, *17*(9), 1689-1700. <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-012-1183-8>

**Table 1**

Comparison of socio-economic and perinatal characteristics of preterm and full-term participants and cognitive development results.

Measures		Full term group	Preterm group	Comparisons	
				Test	p-value
<b>Perinatal characteristics</b>					
Birth weight (g)		3207.99 ± 316.99	1603.6 ± 517.9	-11.53 <sup>I</sup>	<0.001
Gestational age (days)		275.52 ± 24.65	218.3 ± 13.9	-9.03 <sup>I</sup>	<0.001
Head circumference at birth (cm)		33.75±1.07	28.81 ± 2.45	-8.23 <sup>II</sup>	<0.001
Male gender		14 (70%)	9 (45%)	-1.60 <sup>III</sup>	0.11
Cesarean delivery		7 (36%)	14 (82%)	2.76 <sup>III</sup>	0.005
Maternal age		28.20±5.45	27.20±7.08	-0.50 <sup>II</sup>	0.62
Apgar (5 minutes)	7	0 (0%)	1 (5.26%)	1.377	0.711
	8	1 (5.26%)	1 (5.26%)		
	9	11 (57.89%)	12 (63.16%)		
	10	7 (36.85%)	5 (26.32%)		
Small for Gestational Age		0 (0%)	1 (5.26%)	-	-
Antenatal corticosteroids	None	20 (100%)	4 (20%)	-	-
	Complete	0 (0%)	11 (55%)	-	-
	Incomplete	0 (0%)	5 (25%)	-	-
Sepsis		0 (0%)	3 (15%)	-	-
Intraventricular hemorrhage grade I or II		0 (0%)	5 (55%)	-	-
Membrane hialyne disease		0 (0%)	6 (30%)	-	-
Bronchopulmonary dysplasia		0 (0%)	4 (20%)	-	-
Necrotizing enterocolitis		0 (0%)	4 (20%)	-	-
<b>Socioeconomic characteristics</b>					
Socio-economic level (CCEB)	B1	1 (5.88%)	1(5%)	2.74 <sup>III</sup>	0.098
	B2	9 (17.65%)	3 (45%)		
	C1	5 (29.41%)	5 (25%)		
	C2	4 (41.17%)	7 (30%)		
	D	1 (5.88%)	1 (5%)		
Paid maternal employment		7 (50.00%)	9 (52.94%)	0.16 <sup>III</sup>	0.870
<b>Cognitive development Comparisons (Bayley-III)</b>					
Cognitive development at 6 months age		115.75±14.17	103±10.81	-3.20 <sup>II</sup>	0.002
Age in days of assessment at 6 months		204.2±10.07	193.2±13.21	-2.96 <sup>II</sup>	0.005
Cognitive development at 12 months age		120 ±12.03	110.85±12.51	-2.56 <sup>II</sup>	0.024
Age in days of assessment at 12 months		372.6±10.26	376.8±14.66	1.04 <sup>II</sup>	0.300

Note: Data are presented in Mean ± standard deviation or number (%).

<sup>I</sup> Mann-Whitney test; <sup>II</sup> T-test for independent samples; <sup>III</sup> Chi-square test

**Table 2**

Evolution of cognitive development from 6 to 12 months in preterm and full-term participants.

	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>		<b>t</b>	<b>DF</b>	<b>p-value</b>
Full-term group	4.25	13.98	3.13	10.79	2.29	1.36	19	0.190
Preterm group	7.85	13.68	3.06	14.25	1.45	2.57	19	<b>0.019</b>
Total sample	6.05	13.77	2.18	10.46	1.64	2.78	39	<b>0.008</b>

*Note:* SD= standard deviation, SE= standard error, CI= confidence interval, t= T test for repeated measures, DF= degrees of freedom.

**Table 3**

Correlation analysis between cognitive development, socioeconomic and perinatal characteristics separated by group.

	Full-term		Preterm	
	6 months	12 months	6 months	12 months
Birth weight (g)	0.179	0.464*	-0.113	0.034
Socioeconomic level (CCEB)	-0.235	0.085	0.009	-0.197
Maternal age	0.126	-0.432	0.129	0.074
Paid maternal employment	0.244	0.434	0.012	-0.003
Cesarean section	-0.040	-0.227	-0.02	-0.291
Apgar at 5 minutes	0.309	0.167	-0.15	-0.149
Gestational age (days)	0.196	0.142	-0.186	-0.200
Head circumference at birth (cm)	0.543*	0.256	-0.297	0.107
Corticosteroids antenatal	-	-	-0.154	-0.016
Days in the neonatal unit	-	-	-0.107	-0.194
Male sex	-0.083	-0.186	-0.21	0.061
Small for Gestational age	-	-	-0.065	0.266
Sepsis	-	-	-0.12	-0.087
Retinopathy of prematurity	-	-	-0.053	0.200
Intraventricular hemorrhage grade I or II	-	-	0.067	0.294
Hyaline membrane disease	-	-	0.124	-0.162
Bronchopulmonary dysplasia	-	-	0.063	-0.228
Invasive mechanical ventilation time	-	-	-0.209	-0.180
Necrotizing enterocolitis	-	-	-0.411	-0.502*

Note: \*Significant Spearman's correlation

**Table 4**

Stepwise multiple linear regression analysis for cognitive development at 12 months covariate for cognitive development at 6 months.

	B	SE	p-value
Constant	66.722	14.512	
Cognitive development at 6 months age (Bayley-III)	0.445	0.132	0.002
	$R^2 = 0.231$		

*Note:* B= *Beta*, SE= Standard error,  $R^2$ = Explained variance

## APÊNDICE 3 – Protocolo de pesquisa

Código do paciente: \_\_\_\_\_

Grupo: ( ) Pretermo ( ) Controle

**1. Identificação**

1.1. Criança: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_  
 1.2. DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Cuidador: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_  
 1.3. Contato: \_\_\_\_\_ Origem: ( ) Grande BH ( ) Outros: \_\_\_\_\_

**2. Variáveis sociodemográficas:**

2.1. Nível socioeconômico (CCEB): \_\_\_\_\_ 2.2. Idade da mãe: \_\_\_\_\_  
 2.3. Escolaridade (anos): Pai \_\_\_\_\_ Mãe: \_\_\_\_\_  
 2.4. Profissão materna: \_\_\_\_\_ Carga horária/dia: \_\_\_\_\_  
 2.5. Situação conjugal: ( ) Casada ( ) Solteira ( ) União estável ( ) Divorciada ( ) Viúva

**3. Variáveis obstétricas:**

3.1. Realizou pré-natal: ( ) não ( ) sim N° de consultas: \_\_\_\_\_  
 3.2. Paridade: G \_\_\_ A \_\_\_ P \_\_\_ 3.3. Tipo de parto: ( ) N ( ) C ( ) Fórceps  
 3.4. Fatores de risco gestacional:  
 ( ) Pré-termo prévio ( ) Prolapso do cordão  
 ( ) Baixo peso prévio ( ) Medicamentos  
 ( ) Amniorrexe/B.rota ( ) Alcoolismo  
 ( ) DPP (Descol.placenta) ( ) Tabagismo \_\_\_ Cigarros/dia  
 ( ) Oligodrâmnio ( ) Drogas  
 ( ) Polidrâmnio ( ) Diabetes melitus gestacional  
 ( ) Placenta prévia ( ) Diabetes melitus  
 ( ) Pré-eclampsia (DHEG) ( ) ITU  
 ( ) Eclampsia ( ) CIUR  
 ( ) Hipertensão HAS ( ) Outros: \_\_\_\_\_  
 ( ) Síndrome HELLP  
 3.5. Corticoterapia antenatal: ( ) Nenhum ( ) Completo ( ) Incompleto

**4. Variáveis relacionadas ao nascimento e período de internação:****4.1. Sobre o nascimento:**

Sexo: ( ) M ( ) F APGAR:1' \_\_\_/5' \_\_\_ IG: \_\_\_\_\_  
 Peso (PN): \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_ Relação PN/IG: \_\_\_\_\_

**4.2. Sobre a internação na Unidade Neonatal:**

- Dias de internação na Unid. Neonatal: \_\_\_\_\_  
 - Sepsis confirmada: ( ) Não ( ) Sim: Precoce ( ) Tardia ( )  
 - Antibioticoterapia: ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_ dias  
 - Anemia: ( ) Não ( ) Sim  
 - Hemotransfusão: ( ) Não ( ) Sim. Tipo: \_\_\_\_\_ Data última transfusão: \_\_\_\_\_  
 - Retinopatia da prematuridade: ( ) Não ( ) Sim Estadiamento ROP (maior): \_\_\_\_\_ (1-5) ( ) Ign  
 - Teste Orelhinha: ( ) Normal ( ) Alterado ( ) Ign  
 - Hemorragia periventricular: ( ) Não ( ) Sim Grau HPIV(>): \_\_\_\_\_ (1-4) Data último US: \_\_\_\_\_  
 - Icterícia c/ fototerapia: ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_ dias  
 - Exsang.: ( ) Não ( ) Sim  
 - Convulsão: ( ) Não ( ) Sim  
 - Uso de Fentanil: ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_ horas  
 - DMH: ( ) Não ( ) Sim

- Surfactante: ( ) Não ( ) Sim
- Displasia Broncopulmonar: ( ) Não ( ) Sim
- Suporte ventilatório: ( ) VMI ( ) VNI ( ) CPAP ( ) HOOD ( ) ÓX. Nit. ( ) CatO2
- tempo de VMI (horas): \_\_\_\_\_
- tempo de VNI (horas): \_\_\_\_\_
- tempo de CPAP (horas): \_\_\_\_\_
- tempo de HOOD (horas): \_\_\_\_\_
- tempo de cateter (horas): \_\_\_\_\_
- tempo de total O<sub>2</sub> (horas): \_\_\_\_\_
- Uso de Morfina: ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_ horas
- Uso de Midazolam: ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_ horas
- Tipo da 1ª dieta: ( ) LM ( ) Fórmula Início: \_\_\_\_\_ h.v.
- Uso de NPT: ( ) Não ( ) Sim. Início: \_\_\_\_\_ h.v.
- NEC: ( ) Não ( ) Sim. Grau: \_\_\_\_\_
- Choque: ( ) Não ( ) Sim
- Uso de dopamina: ( ) Não ( ) Sim
- Uso de dobutamina: ( ) Não ( ) Sim
- Uso de adrenalina: ( ) Não ( ) Sim
- PCA: ( ) Não ( ) Sim ( ) Ign
- Fechamento: ( ) esp. ( ) indometacina ( ) cirurgia
- Alimentação à alta hosp.: ( ) LM exclusivo ( ) LM+Fórmula ( ) Fórmula

#### 4.3 Após a alta hospitalar:

- Internação após alta hosp.: ( ) Não ( ) Sim ( ) Ign
- Motivo: \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_ dias
- Participa de intervenção/estimulação: ( ) Não ( ) Sim
- Qual? \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_ meses

### 5. RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES

Aos 6 meses		Aos 12 meses	
<b>BAYLEY</b>	<b>TSFI</b>	<b>BAYLEY</b>	<b>TSFI</b>
- Motor:	- Total:	- Motor:	- Total:
	- FMA:		- FMA:
- Cognitivo:	- RPP:	- Cognitivo:	- RPP:
	- ITV:		- ITV:
	- COM:		- COM:
	- REV:		- REV:

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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 Ultrasonografia 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 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 Ferrarez Bouzada 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