

Alexandre Lima¹, Jan Bakker¹

Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual

Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients

1. Departamento de Terapia Intensiva, Erasmus MC Hospital, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands.

RESUMO

A espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) tem sido principalmente usada na investigação da oxigenação periférica tecidual de forma não invasiva e contínua. O princípio da espectroscopia consiste na aplicação da luz no comprimento de onda do infravermelho-próximo para avaliar, de forma quantitativa e qualitativa, os componentes moleculares relacionadas à oxigenação tecidual. Baseado na relação das concentrações da deoxiemoglobina e da oxiemoglobina no tecido, a NIRS obtém informações para o cálculo da oxigenação tecidual. Embora possa ser aplicada em qualquer órgão, como método não invasivo é principalmente usada para a monitorização da oxigenação muscular periférica. Os parâmetros medidos pela NIRS podem ser calculados diretamente ou através de intervenções fisiológicas para alterar a circulação

no local da aferição, sendo as mais usadas a oclusão arterial e a oclusão venosa. Deste modo, pode-se obter informações sobre a saturação do oxigênio muscular periférico e tecidual, bem como do fluxo sanguíneo e consumo de oxigênio local. Seu uso é direcionado principalmente para a monitorização da oxigenação tecidual periférica durante ressuscitação do choque no trauma e em pacientes sépticos, bem como a monitorização dos distúrbios da microcirculação regional. Esta revisão abordará os princípios físicos da espectroscopia no IV-próximo, e das principais aplicações clínicas deste instrumento de monitorização, com ênfase nos estudos que investigaram a utilidade da NIRS na área de terapia intensiva e também no setor de emergência clínica.

Descritores: Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho; Monitorização fisiológica/métodos

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 6 de Julho de 2011

Aceito em 11 de Agosto de 2011

Autor correspondente:

Alexandre Lima

Departamento de Terapia Intensiva

Adulto (sala H-619)

Caixa Postal 2040 3000 CA Rotterdam

The Netherlands

Fone: +31 63821 1985

E-mail: a.pintolima@erasmusmc.nl

INTRODUÇÃO

Infravermelho-próximo é o nome dado à região do espectro eletromagnético imediatamente superior à região visível em termos de comprimento de onda, ou seja, trata-se da região do infravermelho “mais próxima” da região visível. É fácil compreender essa definição quando se tem em mente a definição de luz. Luz é uma forma de onda eletromagnética que se propaga em determinado espaço em forma de energia. Existem várias aplicações das ondas eletromagnéticas no cotidiano, como, por exemplo, o rádio, a televisão e o forno microondas. Na área médica, ondas eletromagnéticas também são usadas com frequência, como, por exemplo, no diagnóstico por imagem no raio X e na ressonância magnética. As ondas eletromagnéticas são designadas pela frequência e comprimento de onda (Tabela 1). O espectro eletromagnético entre 390 e 900 nanômetros (nm) determina o espectro da luz. Além da forma visível que conhecemos, esse espectro contém também a luz infravermelha e a ultravioleta. A região do infravermelho (IV) estende-se dos 3×10^{11} Hz até aproximadamente os 4×10^{14} Hz e é subdividida em três regiões: o IV-próximo (i.e., próximo da luz visível: 780 – 2500

Tabela 1 - Espectro electromagnético

Designação	Frequência (Hz)			Comprimento de onda		
Ondas de rádio	Inferior	a	3×10^{11}	Superior	a	0,3 m
Microondas	10^9 Hz	a	3×10^{11}	0,3 m	a	1 mm
Infravermelho	3×10^{11} Hz	a	$3,8 \times 10^{14}$	1 mm	a	789 nm
Vermelho	$3,8 \times 10^{14}$ Hz	a	$4,8 \times 10^{14}$	789 nm	a	625 nm
Laranja	$4,8 \times 10^{14}$ Hz	a	5×10^{14}	625 nm	a	600 nm
Amarelo	5×10^{14} Hz	a	$5,2 \times 10^{14}$	600 nm	a	577 nm
Verde	$5,2 \times 10^{14}$ Hz	a	$6,1 \times 10^{14}$	577 nm	a	491 nm
Azul	$6,1 \times 10^{14}$ Hz	a	$6,59 \times 10^{14}$	491 nm	a	455 nm
Violeta	$6,59 \times 10^{14}$ Hz	a	8×10^{14}	455 nm	a	390 nm
Ultravioleta	8×10^{14} Hz	a	$2,4 \times 10^{16}$	390 nm	a	8,82 nm
Raios X	$2,4 \times 10^{16}$ Hz	a	5×10^{19}	8,82 nm	a	6 pm
Raios gama	Superior	a	5×10^{19}	Inferior	a	6 pm

nm), o IV-intermédio (2500 – 50000 nm) e o IV-longínquo (50000 nm – 1 mm).

A primeira descrição do IV-próximo, realizada por William Herschel, ocorreu no ano de 1800.⁽¹⁾ Somente em 1968, entretanto, o engenheiro agrícola Karl Norris desenvolveu a espectroscopia baseada no uso da luz no espectro do infravermelho-próximo.⁽²⁾ Em 1977, o americano Frans F. Jobsis mostrou a aplicação clínica da espectroscopia no IV-próximo, com a monitorização não invasiva dos parâmetros de oxigenação teciduais.⁽³⁾ Esse estudo é considerado pioneiro no uso da espectroscopia no IV-próximo na avaliação da oxigenação e metabolismo celular. Desde então, vários estudos foram publicados sobre a eficácia e a utilidade desse método na monitorização da oxigenação tecidual em pacientes e voluntários sadios.⁽⁴⁻⁶⁾

A espectroscopia no IV é um tipo de espectroscopia de absorção, que usa a região do IV-próximo do espectro electromagnético da luz visível. A descrição detalhada dos princípios físicos da espectroscopia no IV pode ser encontrada em artigos mais específicos no assunto.^(7,8) Esta revisão abordará os princípios físicos da espectroscopia no IV-próximo, bem como as principais aplicações clínicas deste instrumento de monitorização, com ênfase na área da medicina intensiva. Nos textos seguintes, a denominação NIRS, do inglês *near-infrared spectroscopy*, será usada para a abreviação da espectroscopia no IV-próximo.

Princípios técnicos

O princípio de análise da NIRS consiste na aplicação do IV-próximo com diferentes comprimentos de ondas. Baseado nas diferentes características de absorção e dispersão da luz, ele avalia, de forma quantitativa e qualitativa, os componentes moleculares de um tecido biológico. Quando a luz atinge um tecido biológico, sua transmissão nesse tecido

depende da combinação dos efeitos de reflexão, dispersão e absorção. Enquanto a reflexão é puramente uma função do ângulo de entrada da luz na superfície tecidual, a dispersão e a absorção são propriedades dependentes do comprimento de onda da luz irradiante. A dispersão da luz no tecido é menor com comprimentos de ondas maiores, propriedade essa que favorece a transmissão do IV-próximo, que possui maior comprimento de onda dentro do espectro da luz. A absorção, no entanto, é determinada pelas propriedades moleculares do tecido que a luz atravessa. Acima de 1300 nm, por exemplo, a luz é completamente absorvida pela água nas camadas superficiais da pele. O espectro da luz visível (abaixo de ~700 nm) é completamente absorvido pela hemoglobina (Hb) e mioglobina, e também sofre grande dispersão, limitando sua penetração em profundidade no tecido. Já na região do IV-próximo (entre 700-1300 nm), a luz possui maior penetração no tecido. Quando irradiada, penetra na pele, no subcutâneo e no músculo subjacente ou em outro qualquer tecido de interesse. Uma vez que a luz atravessa o tecido, ela é absorvida por componentes teciduais (cromóforos), reduzindo a intensidade da luz incidente. A relação entre a absorção e a concentração de um cromóforo é dada pela equação de Berr-Lambert:

$$A = \log \frac{(I_0)}{(I)} = \epsilon.c.d$$

onde A é a absorbância medida, I_0 é a intensidade da luz incidente a um dado comprimento de onda, I é a intensidade transmitida pela amostra, d é o caminho óptico pela amostra (distância que a luz percorreu por ela), ϵ é o coeficiente de extinção (também conhecido como absorbtividade molar), e c é a concentração da substância. A lei de Beer-Lambert estipula que, quando uma luz com comprimento

de onda conhecido atravessa uma solução com uma substância de concentração desconhecida, é possível determinar a concentração dessa substância com base no coeficiente de extinção e na distância que a luz percorre na amostra. Assim, o coeficiente de extinção (que varia, dependendo da substância) estabelece as características ópticas de absorvância de determinado componente para um comprimento de onda particular. Essa característica é válida somente para soluções, e não para tecidos, uma vez que, no tecido, a luz não atravessa em uma linha reta, pois é absorvida ou refletida em vários graus pelos componentes teciduais. Isso faz com que a luz incidente do emissor não atravesse diretamente para o receptor, normalmente posicionado paralelamente ao emissor. O caminho que a luz percorre pelo tecido (conhecido como “optical pathlength” – PF) adquire uma forma curva (“banana shape”) e a distância percorrida pela luz é maior do que a distância entre o emissor e o receptor. Uma modificação da lei de Beer-Lambert foi necessária para corrigir essas diferenças, a saber:⁽⁹⁾

$$A = \Sigma \epsilon \cdot c \cdot d \cdot \text{DPF}$$

Nessa equação, d é a distância entre as fontes emissora e receptora de luz, e o DPF é o diferencial do PF. O conhecimento do DPF torna-se essencial para as medidas quantitativas realizadas pela NIRS, e é um dos principais atributos incluídos no algoritmo instrumental dos diferentes métodos da NIRS. O poder de penetração do IV-próximo no tecido depende basicamente da d . A maioria dos sensores possui uma d de 2,5 a 3 cm, conferindo um poder de penetração da luz no tecido de aproximadamente 2,0 a 2,5 cm (Figura 1). Deste modo, a luz IV-próximo atravessa a pele, subcutâneo, músculo e tecido ósseo, sendo os tecidos cerebral e muscular os dois órgãos de mais fácil acesso para a NIRS.

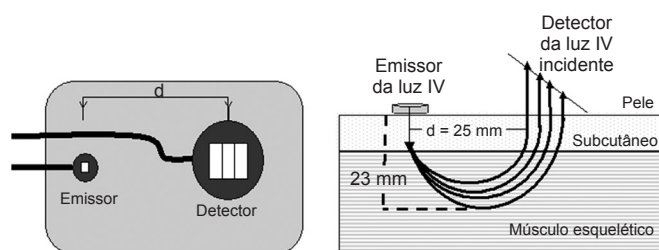


Figura 1 - Representação típica de um sensor (A) da extremidade da fibra óptica da NIRS. Uma distância (d) de 25 mm entre o emissor e o receptor (B), aproximadamente 95% do sinal detectado é proveniente de uma penetração tecidual de 23 mm; note a forma elíptica do caminho óptico (“banana shape”).

Considerações metodológicas

A dificuldade em quantificar os sinais provenientes da NIRS levou ao desenvolvimento de diferentes métodos de aferição. Existem hoje vários tipos de espectrofotômetros que aplicam a NIRS, variando em sua sofisticação, aplicabilidade, algoritmos usados e número de comprimento de onda empregado. É geralmente aceito que um mínimo de quatro IV-próximo é necessário para diferenciar o espectro de absorção dos cromóforos teciduais. Os instrumentos comerciais mais comumente usados são os espectrofotômetros que aplicam ondas contínuas (“continuous wave” – cw). Esses aparelhos, embora não forneçam medidas quantitativas das concentrações absolutas dos cromóforos, fornecem alterações de suas concentrações a partir de um valor basal, refletindo deste modo quando há variações na utilização do oxigênio tecidual. Essa limitação metodológica baseia-se na necessidade de se obter um acurado PF para cada comprimento de onda e uma estimativa da quantidade da dispersão da luz no tecido. Com o desenvolvimento de novas tecnologias houve o aparecimento de aparelhos mais sofisticados, capazes de fornecer medidas quantitativas. Os métodos *Phase modulate spectroscopy* e *spatially resolved spectroscopy* são os que utilizam diferentes algoritmos para a obtenção do coeficiente de absorção do tecido e, conseqüentemente, calculam a concentração absoluta do cromóforo tecidual. Esses aparelhos também utilizam uma tecnologia baseada em canais múltiplos (“multichannel NIRS”), ou seja, múltiplos detectores em diferentes distâncias num mesmo sensor, o que possibilita a medida em uma porção maior do tecido. Embora quantifiquem os cromóforos teciduais, existem poucos estudos na literatura comparando um método com outro. Uma vez que utilizam diferentes algoritmos, as quantificações diferem segundo o aparelho utilizado, tornando-os de difícil aplicação do ponto de vista clínico.⁽¹⁰⁾

Numa tentativa de simplificar o *design* do espectrofotômetro para o uso à beira do leito, algumas companhias desenvolveram aparelhos de mais fácil manipulação. Como aplicam algoritmos mais simples, não fornecem dados sobre as concentrações absolutas dos cromóforos teciduais. No entanto, suas vantagens são a possibilidade do uso contínuo à beira do leito e a pouca heterogeneidade da aferição da oxigenação tecidual possibilitando comparações entre indivíduos.

O espectrofotômetro tecidual para a NIRS é constituído basicamente de um microprocessador para a detecção da luz e de uma tela de monitor (Figura 2). O aparelho é conectado a um cabo de fibra óptica, cuja extremidade é composta por uma fonte de luz conectada a um sensor óptico, normalmente variando de 12 a 25 mm, que equivale à distância entre o emissor e o receptor da luz. Um conversor óptico é usado para exportar o sinal coletado para o monitor, que exhibe os dados graficamente.



Figura 2 - Exemplo de um espectrofotômetro tecidual para a NIRS (Inspectra, Hutchinson Technology Incorporated).

Parâmetros medidos pela NIRS

As moléculas orgânicas relacionadas à oxigenação tecidual que mais absorvem o IV-próximo são principalmente a hemoglobina, mioglobina e o citocromo oxidase mitocondrial (citaa₃). Os espectros de absorção desses três componentes diferem na região do IV-próximo. A deoxiemoglobina (Hb) e a oxiemoglobina (HbO₂) possuem pico de absorção a 760 nm e 920 nm, respectivamente (Figura 3).

Embora tanto a Hb como a HbO₂ possuam maior diferença na absorbância na região da luz visível (~500 e 600 nm), a luz nessa faixa de comprimento de onda possui menor penetração no tecido. Citaa₃ é o receptor final da cadeia de transporte de elétrons da membrana mitocondrial interna e é a via de convergência de todo o metabolismo aeróbico da célula. Possui pico de absorção para o IV aproximadamente entre 800 e 865 nm. Durante situação de hipoxemia, citaa₃ permanece em seu estado reduzido, alterando sua propriedade de absorbância nessa faixa do espectro IV.

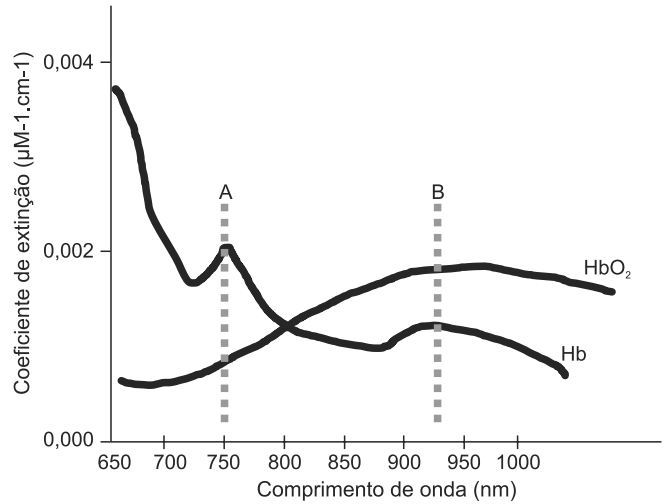


Figura 3 - Espectro de absorção da NIRS para a oxiemoglobina (HbO₂) e deoxiemoglobina (Hb). As linhas pontilhadas correspondem ao pico de absorção da Hb (linha A) e da HbO₂ (linha B).

Os parâmetros medidos pela NIRS podem ser calculados diretamente ou indiretamente (Tabela 2). As medidas calculadas diretamente dependem do tipo de aparelho usado; *phase modulate spectroscopy* e *spatially resolved spectroscopy*, por exemplo, podem fornecer as concentrações absolutas da HbO₂ e Hb. A maioria dos aparelhos de NIRS fornece informações sobre as alterações das concentrações a partir de um valor basal numa unidade arbitrária e a saturação do oxigênio tecidual é o parâmetro direto de maior importância na prática clínica. As medidas calculadas indiretamente são obtidas aplicando-se intervenções fisiológicas para alterar a circulação no local da aferição, sendo as mais usadas a oclusão arterial e a oclusão venosa.^(4,11) Deste modo, pode-se obter medidas quantitativas do fluxo sanguíneo, bem como do consumo de oxigênio local.

Tabela 2 - Parâmetros medidos diretamente e indiretamente pela NIRS

Parâmetro	Unidade	Modalidade	Intervenção fisiológica para obtenção do parâmetro
Saturação do O ₂ tecidual periférico (StO ₂)	%	D	Nenhuma
Δ HbO ₂ e Δ Hb	U.A., µM	D (pela PMS, SRS) ou I	OA, OV
Citaa ₃	µM	D	Nenhuma
Consumo O ₂ periférico	mlO ₂ .min ⁻¹ .100g ⁻¹	I	OA, OV
Fluxo sanguíneo periférico	mlO ₂ .min ⁻¹ .100g ⁻¹	I	OV
Velocidade da desoxigenação	%/min	D	OA
Velocidade da reoxigenação	%/min	D	OA

O₂ - oxigênio; HbO₂ - oxiemoglobina; Hb - deoxiemoglobina; Δ - diferença antes e depois da intervenção fisiológica; U.A. - unidades arbitrárias; D - direta; I - indireta; OA - oclusão arterial; OV - oclusão venosa; PMS - *phase modulate spectroscopy*; SRS - *spatially resolved spectroscopy*; s - segundos.

Saturação do oxigênio muscular periférico e tecidual (StO_2)

Baseado na relação das concentrações da Hb e HbO_2 , NIRS obtém informações para o cálculo da StO_2 , também expressa como *índice de oxigenação tecidual*. Essas informações são obtidas através da relação $[HbO_2]/(HbO_2 + Hb) \times 100$ e são descritas como a saturação da porcentagem funcional. A StO_2 é uma medida da saturação do oxigênio sanguíneo contido no volume de tecido iluminado pelo espectrofotômetro. Baseado na distribuição do volume sanguíneo no tecido, acredita-se que a contribuição dos compartimentos arteriolar, capilar e venoso para o sinal da NIRS seja na ordem de 10%:20%:70%, respectivamente. Assim, o valor da StO_2 de repouso medida pela NIRS reflete principalmente o compartimento venoso. No entanto, estudos falharam em achar uma correlação entre StO_2 medida pela NIRS e a saturação real venosa sanguínea.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Esses estudos suportam a teoria de que em condições onde há aumento da demanda de oxigênio, como, por exemplo, durante exercício físico ou em doenças vasculares, a proporção do volume sanguíneo entre os compartimentos vasculares é alterada em decorrência do recrutamento capilar. Apesar de a contribuição do sangue venoso, arterial e capilar não poder ser determinada na prática, StO_2 tem mostrado ser um excelente parâmetro de medida do balanço entre a oferta e a demanda de oxigênio.⁽¹⁵⁾

Consumo do oxigênio muscular (mVO_2) e fluxo sanguíneo (FS)

O mVO_2 pode ser obtido pelo cálculo da taxa de conversão do HbO_2 para Hb durante período de oclusão arterial ou venosa aplicado nos membros superiores ou inferiores.⁽¹⁶⁾ O procedimento da oclusão arterial e venosa é realizado utilizando um esfigmomanômetro convencional. A oclusão venosa é realizada normalmente no braço e é produzida aplicando-se uma pressão no *cuff* pneumático não maior do que 50 mmHg. A oclusão arterial é produzida insuflando o *cuff* a uma pressão de 30 mmHg acima da pressão sistólica durante um período inferior a 3 minutos. Aplicando-se oclusão venosa no membro, o mVO_2 é calculado pela taxa do aumento dos níveis da Hb. Uma vez que a drenagem do fluxo sanguíneo venoso é bloqueada, o aumento dos níveis de Hb é decorrente principalmente da conversão da HbO_2 para Hb, refletindo deste modo o mVO_2 . O cálculo do mVO_2 pela oclusão arterial é baseado no mesmo princípio da oclusão venosa. A diferença está no fato de que a obstrução do fluxo sanguíneo arterial e também venoso resulta em um compartimento sanguíneo estático, onde a diminuição dos níveis de HbO_2 é resultado direto do mVO_2 e, conseqüentemente, do deslocamento do oxigênio da hemoglobina (Figura 4). As variações das concentrações absolutas da HbO_2 e Hb (ΔHbO_2

e ΔHb) são expressas em $\mu M.s^{-1}$. Levando-se em consideração a relação molecular da hemoglobina com o oxigênio (i.e. 1:4) e o peso molecular da hemoglobina obtém-se indiretamente o mVO_2 convertido em $mlO_2.min^{-1}.100g^{-1}$.

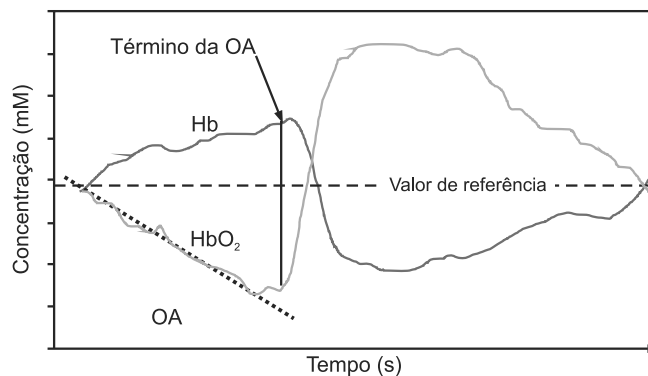


Figura 4 - Exemplo de uma medida quantitativa da NIRS durante a oclusão arterial (OA). A diminuição dos níveis da oxiemoglobina (HbO_2) e o conseqüente aumento dos níveis da deoxiemoglobina (Hb) são resultado direto do deslocamento do oxigênio da hemoglobina secundário ao consumo do oxigênio (linha pontilhada).

A medida do FS pela NIRS é calculada por meio da oclusão venosa do membro estudado. A oclusão venosa causa um aumento de volume na parte do membro distal ao *cuff* pneumático e é o resultado do fluxo sanguíneo arterial constante. O FS é calculado como uma função linear do aumento da hemoglobina total ($HbO_2 + Hb$) durante a oclusão. As variações das concentrações absolutas da HbO_2 e Hb (ΔHbO_2 e ΔHb) são expressas em $\mu M.s^{-1}$. Usando o valor da hemoglobina sanguínea obtida laboratorialmente, o FS é calculado e convertido a $ml.min^{-1}.100ml^{-1}$. Esses cálculos só podem ser obtidos com os aparelhos de NIRS que fornecem medidas quantitativas da HbO_2 e Hb.

Velocidade da desoxigenação

Uma alternativa para a estimativa do mVO_2 usando os aparelhos que não fornecem concentrações absolutas é o uso da taxa de desoxigenação durante uma oclusão arterial, ou seja, a velocidade da diminuição da StO_2 durante um período isquêmico, normalmente calculada durante um período de oclusão arterial de três min e expressa como variações da StO_2 em %/min (Figura 5). Esse é um parâmetro de introdução recente na área da terapia intensiva e por esse motivo ainda é pouco estudado. Acredita-se que a diminuição dos níveis da StO_2 durante o período da oclusão arterial seja um parâmetro que mostre a taxa de extração local do oxigênio na área examinada pela NIRS, sendo um grande potencial para a estimativa do balanço entre a oferta e a demanda do oxigênio.⁽⁵⁾

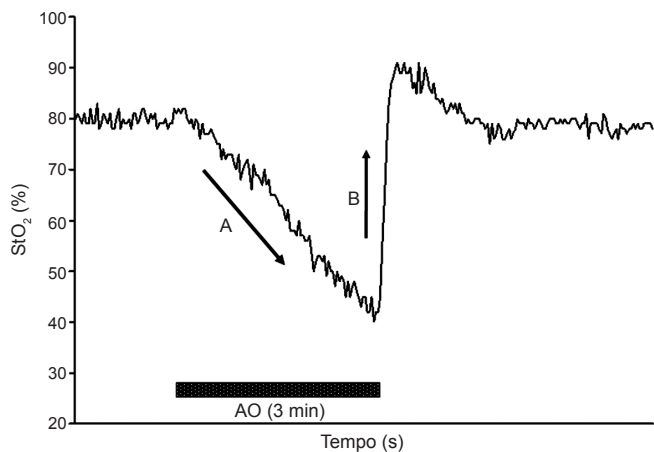


Figura 5 - Alteração da saturação do oxigênio muscular periférico (StO_2) durante 3 min de oclusão arterial (OA). (A) Velocidade de Desoxigenação: é a velocidade da diminuição da StO_2 durante o período de OA, expressa como %/min. Uma velocidade de desoxigenação maior corresponde a uma taxa de extração do oxigênio alta; (B) Velocidade de Reoxigenação: é a velocidade do aumento da StO_2 que ocorre entre o término da OA e a máxima reoxigenação durante a hiperemia reativa. Reflete principalmente a reatividade vascular da microcirculação.

Velocidade da reoxigenação

A velocidade da reoxigenação é calculada como a taxa do aumento da StO_2 que ocorre entre o término da oclusão arterial, que se inicia após a desinsuflação do *cuff* pneumático até a máxima reoxigenação durante a hiperemia reativa (Figura 5). Representa o balanço entre o influxo do sangue arterial e o mVO_2 e é totalmente dependente da função da microcirculação. Uma velocidade de reoxigenação tardia implica uma alteração da microcirculação, como, por exemplo, o que ocorre na sepse grave. Da mesma forma, a velocidade da desoxigenação é também um parâmetro pouco estudado na área da terapia intensiva.

Citocromo oxidase mitocondrial (Cita_a₃)

Cita_a₃ permanece em seu estado reduzido quando privado do oxigênio, perdendo sua propriedade de absorvância do espectro IV-próximo. A NIRS é capaz de detectar alterações desse cromóforo durante condições de disóxia intracelular; entretanto, a monitorização desse parâmetro ainda é complicada do ponto de vista técnico. Essa limitação ocorre porque o cita_a₃ existe em pequenas concentrações no tecido, quando comparado com a hemoglobina, e as variações na concentração desse cromóforo não são simultâneas ao insulto isquêmico. As medidas simultâneas da StO_2 e do cita_a₃ permitem detectar disóxia celular secundária à disfunção mitocondrial. Em condições normais, as variações da StO_2 e cita_a₃ são acopladas, ou seja, quando a StO_2 diminui, o cita_a₃ torna-se mais

reduzido e quando a StO_2 aumenta, o cita_a₃ torna-se menos reduzido. Quando as alterações da StO_2 e do cita_a₃ são discordantes (p.ex., cita_a₃ na sua forma mais reduzida com níveis da StO_2 normais ou altos), pode-se dizer que existe algum tipo de alteração na cadeia do transporte de elétrons mitocondriais durante a oxigenação celular, sugerindo disfunção mitocondrial.

Aplicações clínicas da NIRS

Existe hoje uma variedade de aplicações clínicas da NIRS que, embora teoricamente possa ser aplicada em qualquer órgão, tem sido principalmente usada na investigação da oxigenação cerebral e muscular. A monitorização cerebral com NIRS é aplicada em procedimentos cirúrgicos onde há grande risco de isquemia cerebral, como, por exemplo, na endarterectomia da carótida, aneurisma cerebral, monitorização da perfusão cerebral durante circulação extracorpórea, e no traumatismo cranioencefálico. Na área da terapia intensiva e também no setor de emergência clínica, a utilidade da NIRS para a monitorização da oxigenação tecidual é direcionada para o estudo da oxigenação muscular periférica.⁽¹⁷⁾ Essa preferência deve-se ao fato: (a) da fácil acessibilidade ao tecido muscular periférico quando comparado ao cérebro; (b) dentro da fisiopatologia do choque, a oxigenação cerebral é mantida às custas da distribuição do fluxo sanguíneo dos tecidos periféricos para os órgãos vitais; (c) o transporte do oxigênio no leito vascular muscular é mais sensível às alterações da perfusão sistêmica devido ao controle simpático predominante nesses órgãos. Portanto, a base fisiológica para o uso da NIRS no paciente crítico é baseada no fato de a monitorização em tecidos periféricos ser um marcador precoce de hipoperfusão tecidual.⁽¹⁸⁾

Trauma

Estudos experimentais usando modelos de choque hemorrágico em animais têm demonstrado a utilidade da monitorização da StO_2 medida pela NIRS no músculo esquelético como parâmetro de ressuscitação.⁽¹⁹⁻²²⁾ Nesses estudos, um valor pré-definido da StO_2 de 50% no músculo periférico foi suficiente para assegurar uma adequada oferta de oxigênio sistêmica. Também foi demonstrado que valores da StO_2 eram baixos no músculo, mesmo com valores sistêmicos de ressuscitação normais, corroborando o argumento de que a normalização dos parâmetros hemodinâmicos convencionais não restaura a oxigenação em todos os leitos vasculares teciduais.

Os estudos que investigaram a utilidade da NIRS na monitorização periférica em pacientes com trauma são direcionados principalmente para a ressuscitação do choque traumático. O principal diferencial nesses estudos é a localização em que a StO_2 é aferida, ocorrendo principalmente em duas regiões distintas: o músculo deltoide e a eminência tenar.

Na região do músculo deltoide, três estudos se destacam. Cairns et al.⁽²³⁾ investigaram a habilidade da NIRS em detectar disfunção mitocondrial em pacientes com diagnóstico de choque com risco de falência de múltiplos órgãos. Tanto a StO_2 como o $citaa_3$ foram monitorados no músculo deltoide e as diferenças relativas entre ambas as variáveis foram determinadas. Dos 9 pacientes que desenvolveram falência de múltiplos órgãos, 8 deles apresentaram discordância entre a StO_2 e o $citaa_3$. Essa discordância foi vista somente em dois do grupo de 16 pacientes que não desenvolveram falência orgânica. Mckinley et al.⁽²⁴⁾ compararam a StO_2 no músculo periférico com outros parâmetros de ressuscitação, incluindo transporte do oxigênio sistêmico, lactato arterial e saturação do oxigênio venoso central, durante a ressuscitação de 8 pacientes com diagnóstico de trauma internados na terapia intensiva. A StO_2 foi obtida pela NIRS no músculo deltoide durante a ressuscitação e 12 horas após a estabilização dos pacientes. Nesse estudo foi observado um aumento significativo da StO_2 durante as 36 horas de ressuscitação, e também uma boa correlação entre a StO_2 e índices de perfusão sistêmica, sendo estatisticamente significativo para o transporte de oxigênio sistêmico, déficit de base, e lactato sanguíneo. Mais recentemente, Ikossi et al.⁽²⁵⁾ aferiram a StO_2 no músculo deltoide em 28 pacientes com trauma admitidos na unidade de terapia intensiva e relataram uma média de $63\% \pm 27\%$ do StO_2 como referência para uma ressuscitação bem sucedida. Pacientes que tiveram valores abaixo desse valor apresentaram risco maior para complicações infecciosas ou falência de múltiplos órgãos.

Entre os estudos que aferiram a StO_2 na eminência tenar, outros três se destacam. Crookes et al.⁽²⁶⁾ investigaram a habilidade da NIRS para identificar a severidade do choque em pacientes com diagnóstico de trauma. Nesse estudo, a StO_2 obtida da eminência tenar de adultos saudáveis foi comparada com a dos pacientes. Não se observou diferença entre a StO_2 de adultos saudáveis ($87\% \pm 6\%$) e a StO_2 de pacientes sem choque ($83\% \pm 10\%$). A StO_2 obtida nos pacientes mostrou-se eficaz na discriminação da gravidade do choque ($80\% \pm 12\%$ para o choque moderado e $45\% \pm 26\%$ para o choque severo). Em outro estudo, Cohn et al.⁽²⁷⁾ demonstraram em um grupo grande de pacientes com choque secundário ao trauma que a StO_2 medida na eminência tenar pela NIRS apresentou poder prognóstico semelhante ao déficit de base em prever o desenvolvimento da disfunção de múltiplos órgãos. Nesse estudo, valores da StO_2 inferiores a 75% foram relacionados com pior prognóstico, definido como disfunção orgânica e morte. Mais recentemente, Gomez et al.⁽¹⁵⁾ mediram a StO_2 na eminência tenar em pacientes com trauma e instabilidade hemodinâmica admitidos na unidade de terapia intensiva. Nesse estudo, semelhante ao estudo de

Crookes,⁽²⁶⁾ a StO_2 obtida dos pacientes foi comparada com a StO_2 medida na eminência tenar de adultos saudáveis, e não se observou diferença entre a StO_2 de adultos saudáveis ($88\% \pm 5\%$) e a StO_2 de pacientes com trauma ($85.5\% \pm 8.9\%$). No entanto, diferentemente do estudo anterior, os autores realizaram o teste da oclusão arterial. O cálculo da velocidade da desoxigenação (reflexo da mVO_2) não foi significativamente diferente de adultos saudáveis, enquanto o cálculo da velocidade da reoxigenação evidenciou resposta da microvasculatura alterada no trauma.

Quando comparamos esses estudos, observamos que a StO_2 mostrou-se menor no músculo deltoide que na eminência tenar. Essa diferença pode ser explicada não só pela quantidade maior de tecido subcutâneo na região do deltoide, o que pode interferir na medida da oxigenação muscular, como veremos a seguir, mas também porque alguns estudos em voluntários sadios mostraram a baixa sensibilidade da StO_2 em detectar hipoperfusão regional secundária às variações da volemia central.^(28,29) A vantagem da aferição da StO_2 na eminência tenar, no entanto, é a possibilidade da realização do teste da oclusão arterial, o que possibilita estimar o mVO_2 e a função da microcirculação e, portanto, uma aferição mais completa da perfusão tecidual periférica. Apesar dessa diferença, os estudos enfatizam que, independentemente da região medida, o valor prognóstico da StO_2 surge com medidas seriadas, realizadas nas primeiras horas de ressuscitação do paciente crítico, e não somente com uma aferição única.

Sepse grave e choque séptico

Apesar do grande número de estudos clínicos que investigaram a StO_2 em pacientes sépticos, poucos conseguiram mostrar algum valor preditivo da StO_2 . Alguns autores mostraram valores da StO_2 semelhante em voluntários sadios e pacientes sépticos, enquanto outros mostraram valores da StO_2 menores em pacientes sépticos, quando comparados com voluntários sadios. Especula-se que essa discrepância da StO_2 em pacientes sépticos deve-se às diferenças do tipo de ressuscitação e do momento da aferição nos pacientes sépticos. Entretanto, um estudo observacional prospectivo demonstrou que medidas repetidas da StO_2 em pacientes sépticos nas primeiras horas de admissão na unidade de terapia intensiva foram prognóstico para evolução desfavorável.⁽³⁰⁾ Nesse estudo, a não normalização da StO_2 , definida como persistência da StO_2 abaixo de 70%, nas primeiras oito horas de ressuscitação, foi associada com desenvolvimento precoce de disfunção orgânica e metabólica.

A vantagem do uso da NIRS na sepsis consiste na possibilidade de uma avaliação funcional dinâmica da microcirculação, como a reatividade vascular, junto com os outros parâ-

metros da oxigenação muscular periférica, como mVO_2 . Três estudos direcionaram a aplicação da NIRS na avaliação do mVO_2 regional. Girardis et al.⁽³¹⁾ empregaram o método da oclusão venosa para o cálculo da mVO_2 e do FS em pacientes com e sem choque séptico. O sensor da NIRS foi posicionado na face ventral do músculo braquiorradial, 5 cm acima da cabeça proximal do rádio. O mVO_2 e o FS após a oclusão venosa foi significativamente maior em pacientes com choque séptico, quando comparado com pacientes sem choque séptico. A extração do oxigênio, porém, foi semelhante em nos dois grupos, enfatizando a disfunção da microcirculação na sepse. Em outro estudo semelhante, De Blasi et al.⁽³²⁾ empregaram uma série de oclusões venosa e arterial para estudar as alterações microcirculatórias na sepse. Os parâmetros foram obtidos utilizando NIRS quantitativa com o sensor posicionado na face ventral do músculo braquiorradial, e incluíram a StO_2 , o mVO_2 , a velocidade de reoxigenação e a reatividade vascular medida pela diferença da StO_2 antes e depois da oclusão arterial (ΔStO_2). Foram comparados pacientes com choque séptico, pacientes no período pós-operatório e adultos saudáveis. Não houve diferença na StO_2 entre os três grupos e o mVO_2 mostrou-se significativamente menor em pacientes com choque séptico. A reatividade vascular, refletida pela ΔStO_2 e pela velocidade de reoxigenação, também foi diminuída principalmente em pacientes com choque séptico. A discrepância entre o mVO_2 dos dois estudos questiona a eficácia da NIRS como método não invasivo da oxigenação tecidual regional. No entanto, essas diferenças são relacionadas muito provavelmente ao tipo de aparelho empregado e ao *design* do estudo, pois nenhum deles aplicou medidas seriadas do mVO_2 , como, por exemplo, antes e depois de uma intervenção terapêutica.

Numa tentativa de simplificar essas variáveis para o uso na beira do leito, Pareznik et al.⁽³³⁾ estudaram a StO_2 e a velocidade de desoxigenação durante a oclusão arterial. Os autores compararam pacientes com infecção localizada sem sepse, sepse grave e choque séptico. Os parâmetros foram obtidos utilizando NIRS não quantitativa com o sensor posicionado na eminência tenar. As medidas foram realizadas após a admissão e a estabilização do paciente na unidade de terapia intensiva, no sétimo dia de internação e no momento da alta. A variável que mais se relacionou com o prognóstico da sepse foi a velocidade de desoxigenação. Pacientes com choque séptico apresentaram uma velocidade de desoxigenação na admissão menor, quando comparados com sepse grave e infecção sem sepse. No último dia de internação, a velocidade de desoxigenação no choque séptico era maior que na admissão; ainda menor, porém, quando comparado com os outros dois grupos. A velocidade de desoxigenação também foi relacionada com *SOFA score*, mostrando uma

correlação significativa ($r=0,79$). O mecanismo fisiopatológico da desoxigenação durante um período de isquemia é relacionado com as alterações do transporte difusivo do oxigênio na microcirculação.

Creteur et al.⁽³⁴⁾ estudaram o valor prognóstico da velocidade de reoxigenação em 72 pacientes sépticos e mostraram que, em pacientes com choque, a velocidade de reoxigenação foi mais lenta que em pacientes sem choque. Também mostraram em pacientes sépticos que a velocidade de reoxigenação foi mais lenta em pacientes que não sobreviveram, com uma tendência à normalização naqueles que sobreviveram. Outros estudos, no entanto, não conseguiram reproduzir os mesmos achados prognósticos com a velocidade de reoxigenação, embora tenham confirmado que esse parâmetro é profundamente alterado na sepse, enfatizando a habilidade da NIRS em monitorar continuamente a função da microcirculação em pacientes com sepse.^(35,36)

Outras aplicações clínicas em medicina intensiva

Alguns estudos têm direcionado o uso da NIRS no diagnóstico da síndrome compartimental no membro inferior.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Em um estudo observacional, 9 pacientes com síndrome compartimental no membro inferior, confirmada pelo exame físico e pressões compartimentais elevadas (64 ± 17 mmHg), foram avaliados antes e depois da fasciotomia.⁽³⁹⁾ A média da StO_2 no membro inferior comprometido ($56 \pm 27\%$) foi significativamente inferior à média obtida dos controles ($87 \pm 7\%$), normalizando após a fasciotomia ($82 \pm 16\%$).

Outro uso interessante da NIRS na medicina intensiva tem sido sua aplicação no estudo da reatividade vascular cerebral na sepse.⁽⁴⁰⁾ Alterações na reatividade vascular cerebral após a hipercapnia induzida com a ventilação mecânica foram medidas através das alterações quantitativas da HbO_2 e Hb. Durante o choque séptico, as alterações da HbO_2 e da Hb foram significativamente reduzidas, quando comparadas com sepse e sepse grave. Embora a utilidade desse parâmetro seja discutível do ponto de vista terapêutico, seu achado tem sido relacionado à fisiopatologia da encefalopatia séptica.⁽⁴¹⁾

O fato de o valor da StO_2 de repouso medida pela NIRS refletir principalmente o compartimento venoso tem despertado o interesse de alguns investigadores em usar esse parâmetro para estimar indiretamente a saturação venosa central de oxigênio. Alguns estudos compararam a saturação venosa central com a StO_2 em pacientes sépticos e falharam em mostrar uma boa correlação entre os dois parâmetros. Uma explicação plausível seria que a StO_2 é muito mais relacionada com a condição da perfusão periférica do que com a condição hemodinâmica do paciente, havendo um *gap* entre a microcirculação e a macro-hemodinâmica.⁽⁴²⁾

Principais limitações da NIRS

As principais limitações descritas para a NIRS são: a) influência da espessura óssea ou do tecido adiposo nas medidas aplicadas no cérebro ou músculo, respectivamente; b) o papel da mioglobina na medida da oxigenação tecidual; c) influência do edema intersticial no sinal da NIRS. Em relação à monitorização da oxigenação cerebral, os aparelhos mais modernos corrigem a influência da espessura óssea com a adaptação correta da distância entre o emissor e o receptor da luz no sensor, melhorando a sensibilidade do sinal da NIRS.⁽⁴³⁾

Há ainda na literatura uma controvérsia em relação à interferência do tecido adiposo na medida da oxigenação muscular, provavelmente porque os estudos diferem na metodologia aplicada e no tipo de aparelho usado. No entanto, considera-se que variações na oxigenação são provenientes principalmente da região muscular, mesmo quando o tecido adiposo possui espessuras largas, como 1,5 cm.^(44,45)

O espectro de absorção da hemoglobina e mioglobina sobrepõe-se; em decorrência do espectro de absorção idêntico das duas substâncias, não é possível, no entanto, a NIRS distingui-las. Estudos experimentais têm mostrado que a mioglobina corresponde a apenas 10% da luz absorvida e que a saturação da mioglobina permanece estável mesmo em condições que comprometem o transporte de oxigênio celular.^(5,46) A maior parte do sinal proveniente da NIRS é, portanto, considerada o resultado das alterações na concentração da hemoglobina.

A influência do edema tecidual tem despertado interesse após a introdução da NIRS no estudo da oxigenação periférica em pacientes com choque séptico e edema intersticial decorrentes da síndrome de extravasamento vascular. Um estudo mostrou que o grau de edema intersticial pode influenciar a medida da oxigenação pela NIRS e que essa influência é menor quando a NIRS é aplicada em regiões musculares que apresentam menor grau de edema, como, por exemplo, na região tenar da palma das mãos.⁽⁴⁷⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NIRS possibilita a monitorização da oxigenação tecidual de forma não invasiva e contínua. Com o aperfeiçoamento da tecnologia da NIRS, houve a possibilidade de simplificar o *design* do espectrofotômetro, e sua utilização à beira do leito na medicina intensiva tornou-se mais viável. Embora a NIRS possua grande potencial no estudo das variações da oxigenação e perfusão teciduais, estudos complementares são necessários para definir seu papel na terapêutica clínica do paciente crítico internado na unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Near infrared spectroscopy (NIRS) is a non-invasive technique that allows determination of tissue oxygenation based on spectrophotometric quantitation of oxy- and deoxyhemoglobin within a tissue. This technique has gained acceptance as a tool to monitor peripheral tissue perfusion in critically ill patient. NIRS principle is based on the use of near-infrared electromagnetic waves for qualitative and quantitative assessments of molecular factors related to tissue oxygenation. Although this technique can be applied in any tissue, it is primarily used for monitoring peripheral oxygenation in the muscle. Parameters that are determined using NIRS can be either directly calculated or can be derived from physiological interventions, such as arterial and venous occlusions methods. Information regarding muscle oxygen saturation, muscle oxygen consumption and regional blood flow can therefore be obtained. Clinical applications of NIRS include peripheral oxygenation monitoring during resuscitation of trauma and septic shock as well as the assessment of regional microcirculatory disorders. This review provides a brief discussion of NIRS basic principles and main clinical uses of this technique, with a specific focus on studies that assess the usefulness of NIRS in intensive care and emergency patients.

Keywords: Spectroscopy, near-infrared; Monitoring, physiologic/methods

REFERÊNCIAS

1. McClure WF. 204 years of near infrared technology: 1800-2003. *J Near Infrared Spectrosc.* 2003;11(6):487-518.
2. Ben-Gera I, Norris KH. Direct spectrophotometric determination of fat and moisture in meat products. *J Food Sci.* 1968;33(1):64-7.
3. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-7.
4. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2001;11(4):213-22.
5. Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand.* 2000;168(4):615-22.
6. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol.* 1994;77(6):2740-7.
7. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(4):463-87.
8. Myers DE, Anderson LD, Seifert RP, Ortner JP, Cooper

- CE, Beilman GJ, Mowlem JD. Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2005;10(3):034017.
9. Kocsis L, Herman P, Eke A. The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys Med Biol.* 2006;51(5):N91-8.
 10. Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anesth Analg.* 2002;94(3):586-90; table of contents.
 11. Casavola C, Paunescu LA, Fantini S, Gratton E. Blood flow and oxygen consumption with near-infrared spectroscopy and venous occlusion: spatial maps and the effect of time and pressure of inflation. *J Biomed Opt.* 2000;5(3):269-76.
 12. Hicks A, McGill S, Hughson RL. Tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy and muscle blood flow during isometric contractions of the forearm. *Can J Appl Physiol.* 1999;24(3):216-30.
 13. MacDonald MJ, Tarnopolsky MA, Green HJ, Hughson RL. Comparison of femoral blood gases and muscle near-infrared spectroscopy at exercise onset in humans. *J Appl Physiol.* 1999;86(2):687-93.
 14. McCully KK, Hamaoka T. Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exerc Sport Sci Rev.* 2000;28(3):123-7.
 15. Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, Pinsky MR. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1600-7.
 16. Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, Van Engelen BG. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2001;90(2):511-9.
 17. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Terner J, Pittman R, Filho IP, Spiess B. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation.* 2006;68(1):27-44.
 18. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1316-26.
 19. Beilman GJ, Myers D, Cerra FB, Lazaron V, Dahms RA, Conroy MJ, Hammer BE. Near-infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopic assessment of tissue energetics in an isolated, perfused canine hind limb model of dysoxia. *Shock.* 2001;15(5):392-7.
 20. Crookes BA, Cohn SM, Burton EA, Nelson J, Proctor KG. Noninvasive muscle oxygenation to guide fluid resuscitation after traumatic shock. *Surgery.* 2004;135(6):662-70.
 21. Puyana JC, Soller BR, Zhang S, Heard SO. Continuous measurement of gut pH with near-infrared spectroscopy during hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999;46(1):9-15.
 22. Rhee P, Langdale L, Mock C, Gentilello LM. Near-infrared spectroscopy: continuous measurement of cytochrome oxidation during hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(1):166-70.
 23. Cairns CB, Moore FA, Haenel JB, Gallea BL, Ortner JP, Rose SJ, Moore EE. Evidence for early supply independent mitochondrial dysfunction in patients developing multiple organ failure after trauma. *J Trauma.* 1997;42(3):532-6.
 24. McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, Moore FA. Tissue hemoglobin O₂ saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma.* 2000;48(4):637-42.
 25. Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L, et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients: a prospective observational study. *J Trauma.* 2006;61(4):780-8; discussion 788-90.
 26. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma.* 2005;58(4):806-13; discussion 813-6.
 27. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, Beilman GJ; StO₂ in Trauma Patients Trial Investigators. Tissue oxygenation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma.* 2007;62(1):44-54; discussion 54-5.
 28. Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, Cooke WH, Yang Y, Soyemi OO, et al. Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med.* 2008;36(1):176-82.
 29. Bartels SA, Bezemer R, de Vries FJ, Milstein DM, Lima A, Cherpanath TG, et al. Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):671-7.
 30. Lima A, van Bommel J, Jansen TC, Ince C, Bakker J. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Crit Care.* 2009;13 Suppl 5:S13.
 31. Girardis M, Rinaldi L, Busani S, Flore I, Mauro S, Pasetto A. Muscle perfusion and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy in septic-shock and non-septic-shock patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1173-6.
 32. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, Pinto G. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31(12):1661-8.
 33. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):87-92.
 34. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1549-56.
 35. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock.* 2007;27(4):348-53.
 36. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG.

- Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(2):H1065-71.
37. Arbabi S, Brundage SI, Gentilello LM. Near-infrared spectroscopy: a potential method for continuous, transcutaneous monitoring for compartmental syndrome in critically injured patients. *J Trauma.* 1999;47(5):829-33.
38. Garr JL, Gentilello LM, Cole PA, Mock CN, Matsen FA 3rd. Monitoring for compartmental syndrome using near-infrared spectroscopy: a noninvasive, continuous, transcutaneous monitoring technique. *J Trauma.* 1999;46(4):613-6; discussion 617-8.
39. Giannotti G, Cohn SM, Brown M, Varela JE, McKenney MG, Wiseberg JA. Utility of near-infrared spectroscopy in the diagnosis of lower extremity compartment syndrome. *J Trauma.* 2000;48(3):396-9; discussion 399-401.
40. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Röther J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1231-4.
41. Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anestesiol.* 2005;71(1-2):39-52. Review.
42. Lima A, van Bommel J, Sikorska K, van Genderen M, Klijn E, Lesaffre E, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1649-54.
43. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt.* 2003;42(16):2915-22.
44. van Beekvelt MC, Borghuis MS, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(1):21-8.
45. Wolf U, Wolf M, Choi JH, Paunescu LA, Safonova LP, Michalos A, Gratton E. Mapping of hemodynamics on the human calf with near infrared spectroscopy and the influence of the adipose tissue thickness. *Adv Exp Med Biol.* 2003;510:225-30.
46. Seiyama A, Hazeki O, Tamura M. Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. *J Biochem (Tokyo).* 1988;103(3):419-24.
47. Poeze M. Tissue-oxygenation assessment using near-infrared spectroscopy during severe sepsis: confounding effects of tissue edema on StO₂ values. *Intensive Care Med.* 2006;32(5):788-9.