BRASIL CHIAN PING JENG

**Avaliação da pressão intracraniana pelo ultrassom
da bainha do nervo óptico em modelo animal de
hipertensão intracraniana**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Jeng, Brasil Chian Ping
Avaliação da pressão intracraniana pelo ultrassom
da bainha do nervo óptico em modelo animal de
hipertensão intracraniana / Brasil Chian Ping Jeng.
-- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Almir Ferreira de Andrade.

Descritores: 1.Nervo óptico 2.Ultrassonografia
3.Lesões encefálicas 4.Hipertensão intracraniana
5.Modelos animais

USP/FM/DBD-197/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*A first experience has no place in the
operating room.*

Donaghy RM. Practice for perfection. *J Microsurg.* 1979;1(3):181.

A Deus, que tem abençoado meus caminhos e me permitiu chegar até aqui.

À minha mãe, Fan (*in memoriam*), pelo amor e apoio incondicionais que me inspiram até hoje a seguir lutando.

À minha irmã, Júlia, pelo apoio constante, participando das minhas vitórias e compreendendo muitas vezes minhas ausências.

Ao meu pai, Jeng, pelos valiosos ensinamentos e por ter fornecido a base para sustentação da minha vida.

Ao meu irmão, Marcelo, pela confiança depositada e exemplo diário de caráter e dedicação aos pacientes.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade, pela orientação, transmissão de conhecimentos e dedicação. Obrigado pelo aprendizado, confiança e amizade que surgiram ao longo de todos estes anos.

Ao Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva, pelo apoio e incentivo constantes, sem os quais esse trabalho não teria sido possível. Obrigado pela motivação e por sempre me socorrer quando necessário.

Ao Dr. Alessandro Belon, pela dedicação e inúmeras horas de trabalho que permitiram a realização desta pesquisa. Obrigado pelo companheirismo e amizade sincera.

Ao Dr. Marcelo Lima de Oliveira, pela enorme contribuição na realização deste trabalho e sempre pronta disposição quando solicitado. Obrigado pela oportunidade de compartilhar experiências e consolidar conhecimentos.

Ao Cláudio José Silva, pelo inestimável apoio que tornou possível a realização este trabalho e amizade sincera.

A M.e Maira de Azevedo Robertis, pelo apoio na realização dos experimentos.

Aos técnicos do Laboratório de Investigação Médica 26 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por toda a sua dedicação e carinho com os animais, meu respeito e admiração.

Aos residentes de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio para realização dos experimentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Titular da Disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Manoel Jacobsen Teixeira, por sua participação no exame de qualificação e pelas valiosas contribuições no aperfeiçoamento desta pesquisa.

Ao Prof. Titular da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, José Pinhata Otoch, pelo apoio na realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Eberval Gadelha Figueiredo, por sua participação no exame de qualificação, análise cuidadosa e valiosas contribuições no aperfeiçoamento desta tese.

Ao Prof. Dr. Wu Tu Hsing, por suas participações no exame de qualificação e defesa, análise cuidadosa e valiosas contribuições no aperfeiçoamento desta tese.

Ao Prof. Dr. Edson Bor Seng Shu, pelo apoio no desenvolvimento e planejamento do modelo experimental deste trabalho.

Ao Dr. Matheus Schmidt Soares, pela fraternidade e belo trabalho que inspirou o desenvolvimento do modelo experimental desta tese.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Thais Figueira, pelo apoio logístico na elaboração desta tese.

A Marinalva de Souza Aragao do Serviço de Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seu apoio à documentação desta tese. Obrigado por toda sua dedicação e paciência.

A Priscilla Vargas Azevedo de Lima pela enorme contribuição editorial neste trabalho. Obrigado por toda sua dedicação e paciência.

A Rogerio Ruscitto do Prado pelas valiosas contribuições na análise estatística deste trabalho.

Aos meus sobrinhos Winston e Wesley, por se interessarem por minhas coisas, e me apoiarem sempre que preciso.

À minha ex-mulher, Fernanda, pelo suporte e compreensão durante toda esta jornada.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo Primário	10
2.2	Objetivo Secundário	10
3	REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1	Monitorização Não Invasiva da PIC	12
3.1.1	Avaliação clínica	15
3.1.2	Métodos que utilizam as janelas ósseas naturais do crânio.....	16
3.1.2.1	Métodos transorbitais.....	16
3.1.2.2	Métodos que utilizam o canal auditivo	22
3.1.2.3	Avaliação da fontanela anterior.....	24
3.1.3	Métodos que avaliam propriedades dinâmicas dos fluídos cerebrais	25
3.1.3.1	Doppler transcraniano.....	25
3.1.3.2	Índice de elastância baseado em imagem de ressonância magnética.....	27
3.1.3.3	A espectroscopia de infravermelho-próximo.....	27
3.1.4	Métodos eletrofisiológicos	29
3.1.4.1	Eletroencefalografia (EEG)	29
3.1.4.2	Potenciais evocados visuais	29
3.1.4.3	Potenciais miogênicos evocados vestibulares oculares.....	30
3.1.5	Métodos de imagem.....	31
3.1.5.1	Tomografia computadorizada	31
3.1.5.2	Ressonância nuclear magnética	32
3.1.6	Novos métodos	33
3.2	Modelo Animal de Hipertensão Intracraniana.....	35
3.3	Ultrassonografia da bainha do nervo óptico em modelo animal de monitoração de PIC.....	37
3.4	Tecnologia do Cateter Neurovent PTO® Raumedic	38
3.5	Solução salina hipertônica no tratamento da HIC.....	42
4	MÉTODOS.....	49
4.1	Preparação do Animal: Anestesia e Monitorização	50
4.2	Procedimento Experimental	52

4.3	Eutanásia e Descarte dos Animais	61
4.4	Análise Estatística	61
4.5	Aspectos Éticos	63
5	RESULTADOS	64
5.1	Resultados da PIC	67
5.2	Resultados da NOE.....	76
5.3	Resultados da NOD	78
5.3	Resultados do NO médio	79
5.4	Comparações da NOE entre múltiplos momentos em cada grupo	82
5.5	Comparações da NOE entre grupos em múltiplos momentos	87
5.6	Comparações da NOD em múltiplos momentos e grupos	88
5.7	Comparações da NO médio entre múltiplos momentos em cada grupo	90
5.8	Comparações do NO médio entre grupos em múltiplos momentos.....	95
5.9	Correlação de NOE, NOD e NO médio com PIC	96
6	DISCUSSÃO	99
6.1	Modelos Experimentais de Hipertensão Intracraniana e Hematomas Cerebrais	100
6.2	Solução Salina Hipertônica	103
6.3	Ultrassom da Bainha do Nervo Óptico.....	106
7	CONCLUSÕES.....	113
8	ANEXO	115
9	REFERÊNCIAS	117

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cm	-	Centímetro
cmH ₂ O	-	Centímetro de água
DTC	-	Doppler transcraniano
DVE	-	Derivação ventricular externa
EtCO ₂	-	Dióxido de carbono expirado
FIO ₂	-	Fração inspirada de oxigênio
Fr	-	French
g	-	Gramma
h	-	Hora
Hb	-	Hemoglobina
HIC	-	Hipertensão intracraniana
IC	-	Intervalo do confiança
kg	-	Quilo
mg	-	Miligrama
mL	-	Mililitro
mL/kg	-	Mililitros por quilo
mm	-	Milímetro
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
n	-	Número
NaCl	-	Cloreto de sódio
p	-	Nível de significância
P	-	Percentil
PAD	-	Pressão arterial diastólica
PAM	-	Pressão arterial média
PAS	-	Pressão arterial sistólica
pCO ₂	-	Pressão parcial de gás carbônico
PEEP	-	Pressão positiva expiratória final

pH	-	Potencial hidrogeniônico
PIC	-	Pressão intracraniana
PL	-	Punção lombar
pO ₂	-	Pressão parcial de oxigênio
PPC	-	Pressão de perfusão cerebral
PRx	-	Índice de correlação PIC-PAM
RNM	-	Ressonância magnética
SpO ₂	-	Oximetria de pulso
SPSS	-	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TC	-	Tomografia computadorizada
TCE	-	Traumatismo cranioencefálico
tPA	-	Ativador de plasminogênio tecidual
UBNO	-	Ultrassom de bainha do nervo óptico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração do UBNO: posição do transdutor, anatomia do globo ocular, nervo óptico e bainha do nervo óptico.....	7
Figura 2 -	Ultrassom mostrando globo ocular, nervo óptico, e bainha do nervo óptico. A = distância da papila ao local de medida da bainha do nervo óptico; B = diâmetro da bainha do nervo óptico.....	8
Figura 3 -	Diagrama do circuito. No desenho esquemático R3 representa a resistência desconhecida a ser medida; R1 e R2 são resistores cujos valores são conhecidos e R4 é um potenciômetro	39
Figura 4 -	Desenho esquemático do microsensor acoplado à ponte de Wheatstone existente no sistema epidural Neurodur®. As informações do voltímetro são repassadas ao microsensor que converte a diferença de resistência de pressão em informações elétrica	40
Figura 5 -	Diagrama esquemático da extremidade do cateter Neurovent PTO®, evidenciando a disposição do microsensor, cápsula e cabos elétricos	40
Figura 6 -	Cateter e conector Neurovent PTO® Raumedic.....	41
Figura 7 -	Extremidade do cateter Neurovent PTO® Raumedic utilizado nos experimentos	41
Figura 8 -	MPR2 logO Datalogger, monitor de exibição das medidas obtidas pelo cateter, armazenando valores e parâmetros ao longo do experimento	42
Figura 9 -	Acesso cirúrgico em animal sob anestesia geral	53
Figura 10 -	UBNO de animal do experimento antes (basal) e após insuflação de balão 7 mL (balão 1); A: distância da papila; B: medida da bainha.....	54
Figura 11 -	Lobo frontal de animal com sonda vesical 8 fr insuflada.....	56
Figura 12 -	Lobo frontal de animal com sonda vesical 8 fr desinsuflada.....	56

Figura 13 -	Lobo frontal de animal após desinsuflação e remoção de sonda vesical 8 fr; em destaque local de inserção do balão	57
Figura 14 -	Volume insuflado vs. momento do experimento: mostra o volume insuflado no balão a cada momento do experimento em cada grupo	58
Figura 15 -	Posicionamento do cateter intraparenquimatoso com multisensor Neurovent-PTO, sonda vesical pediátrica 8 fr e transdutor ultrassom LOGIQ Book XP	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição dos grupos de animais de acordo com peso e sexo	65
Tabela 2 -	Comparações de valores de PA dos diferentes grupos no momento basal	66
Tabela 3 -	Comparações de valores de FC dos diferentes grupos no momento basal	66
Tabela 4 -	Comparações de valores de saturação de O ₂ dos diferentes grupos no momento basal.....	66
Tabela 5 -	Comparações de valores de PIC dos diferentes grupos no momento basal	67
Tabela 6 -	Valores de PIC de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas.....	67
Tabela 7 -	Comparações de valores de PIC do grupo 4 mL em diferentes momentos	69
Tabela 8 -	Comparações de valores de PIC do grupo 4 mL + 3 mL em diferentes momentos	71
Tabela 9 -	Comparações de valores de PIC do grupo 7 mL em diferentes momentos	73
Tabela 10 -	Comparações de valores de PIC dos diferentes grupos em cada momento	74
Tabela 11 -	Valores de bainha de nervo óptico esquerdo (NOE) de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas.....	76
Tabela 12 -	Valores de bainha de nervo óptico direito (NOD) de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas.....	78
Tabela 13 -	Valores de médios da média da bainha de nervo óptico (NO médio) de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas.....	80
Tabela 14 -	NOE: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL.....	82

Tabela 15 - NOE: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL + 3 mL.....	84
Tabela 16 - NOE: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 7 mL.....	86
Tabela 17 - NOE: comparações entre os grupos em cada momento	87
Tabela 18 - NOD múltiplas comparações entre grupos e momentos.....	89
Tabela 19 - NO médio: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL.....	90
Tabela 20 - NO médio: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL + 3 mL.....	92
Tabela 21 - NO médio: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 7 mL.....	94
Tabela 22 - NO médio: comparações entre os grupos em cada momento.....	95
Tabela 23 - Modelos de predição de PIC com uso de NOE, NOD e NO médio	96
Tabela 24 - Descrição de NO médio no momento basal para o estudo atual e estudo sem HIC citado e resultado da comparação de valores	108

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Valores médios e respectivos erros padrões da PIC de acordo com grupos	68
Gráfico 2 -	Valores médios e respectivos erros padrões da bainha do nervo óptico esquerdo de acordo com grupos	77
Gráfico 3 -	Valores médios e respectivos erros padrões da bainha do nervo óptico direito de acordo com grupos	79
Gráfico 4 -	Valores médios e respectivos erros padrões da média da bainha do nervo óptico de acordo com grupos	81
Gráfico 5 -	Diagrama de dispersão da PIC em função de NOE e linha de tendência	97
Gráfico 6 -	Diagrama de dispersão da PIC em função de NOD e linha de tendência	97
Gráfico 7 -	Diagrama de dispersão da PIC em função de NO médio e linha de tendência.....	98

RESUMO

Jeng BCP. *Avaliação da pressão intracraniana pelo ultrassom da bainha do nervo óptico em modelo animal de hipertensão intracraniana* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Monitoração invasiva da PIC é o único método aceito indiscriminadamente como forma para o diagnóstico seguro do aumento da pressão intracraniana (PIC), assim como para o tratamento da hipertensão intracraniana (HIC). Por ser invasiva, está sujeita a hemorragia, infecção e mau funcionamento. O ultrassom da bainha do nervo óptico (UBNO) destaca-se como alternativa não invasiva, custo benefício efetivo e disponível à beira leito. O objetivo deste estudo foi correlacionar PIC e ultrassonografia da bainha de nervo óptico em um modelo animal experimental de HIC. **Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo experimental em modelo animal de HIC com 30 suínos de ambos os sexos, 20 kg de peso corporal. Foram medidos simultaneamente o diâmetro da bainha do nervo óptico com ultrassom e a PIC com cateter intraparenquimatoso, além de dados laboratoriais e hemodinâmicos dos animais. Os valores foram correlacionados entre si para definir a aplicação deste procedimento em diferentes situações clínicas de HIC. **Resultados:** A média dos diâmetros das bainhas dos nervos ópticos obtidas por UBNO foram estatisticamente significativas para predizer o valor de PIC. Dessa forma, PIC pode ser predita usando a função linear: $PIC = 238,2 \times NO \text{ médio} - 80,5$. **Conclusão:** UBNO é um método confiável para predizer a PIC com inúmeras vantagens, como custo benefício efetivo, disponibilidade à beira leito dispensando a necessidade de transporte de pacientes além de não ser invasivo, estando livre das complicações dos cateteres intracranianos como hemorragia, infecção e mau funcionamento.

Descritores: Nervo óptico; Ultrassonografia; Lesões encefálicas; Hipertensão intracraniana; Modelos animais.

ABSTRACT

Jeng BCP. *Evaluation of intracranial pressure by ultrasound of the optic nerve sheath in an animal model of intracranial hypertension* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Invasive monitoring of intracranial pressure (ICP) is the only method accepted indiscriminately as a form for the safe diagnosis and treatment of intracranial hypertension (IH). Being invasive, it is subject to hemorrhage, infection and malfunction. Ultrasound of the optic nerve sheath diameter (ONSD) stands out as a non-invasive alternative, cost effective and available at the bedside. The objective of this study was to correlate ICP and ultrasonography of the optic nerve sheath in an experimental animal model of cerebral hematoma. **Materials and Methods:** An experimental study was carried out with 30 pigs of both sexes, 20 kg body weight. The diameter of the optic nerve sheath with ultrasound and ICP with intraparenchymal catheter were measured simultaneously. The values were correlated with each other to define the application of this procedure in different clinical situations of IH. **Results:** The ONSD values were statistically significant to predict the ICP values. Thus, ICP can be predicted using the linear function: $ICP = 238.2 \times ONSD - 80.5$. **Conclusion:** ONSD ultrasound is a reliable method to predict ICP with numerous advantages, such as cost effectiveness, availability at the bedside, eliminating the need to transport patients and freedom of the complications of intracranial catheters such as hemorrhage, infection and malfunction.

Descriptors: Optic nerve; Ultrasonography; Brain injuries; Intracranial hypertension; Models, animal.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão intracraniana (HIC) é uma condição clínica que acomete muitos pacientes em unidades de tratamento intensivo (UTI), tendo como origem diferentes anormalidades, tanto do sistema nervoso central como sistêmicas (Enrione, 2001; Andrade *et al.*, 2009). A HIC é uma das causas mais comuns de lesão encefálica secundária em crianças e adultos, justificando a busca por melhores métodos de diagnóstico e tratamento (Shapiro, 1997; Paiva, 2014).

O diagnóstico preciso e precoce da HIC é essencial para a adoção de medidas terapêuticas desde as primeiras evidências de lesão cerebral primária até o seguimento em uma unidade de terapia intensiva. Para tanto, diversos dispositivos foram desenvolvidos (Andrade *et al.*, 2011).

O correto tratamento do paciente com HIC exige monitorização contínua da função cerebral por meio de parâmetros clínicos associados a recursos tecnológicos. O exame clínico nem sempre disponibiliza informações suficientes para quantificar o grau de HIC (Kirsch *et al.*, 1985; Filloux *et al.*, 1996; Skippen *et al.*, 1997; Shetty *et al.*, 1999).

Monitoração invasiva da PIC é o único método aceito indiscriminadamente como forma para o diagnóstico seguro do aumento da PIC, assim como para o tratamento da HIC em algumas situações clínicas (Andrade *et al.*, 2013; Skoglund *et al.*, 2013).

A medida da pressão intraventricular é o padrão de referência para a monitorização da PIC (Andrade *et al.*, 2011). A medida da PIC com eletrodo transdutor intraparenquimatoso é considerada similar à pressão intraventricular (Huang *et al.*, 2013). O valor da pressão obtida por cateter de fibra óptica, colocado no parênquima ou em posição subdural, nem sempre se correlaciona com a pressão intraventricular. Contudo os sistemas de sensores mais recentes têm excelente correlação (Andrade *et al.*, 2013).

Os dispositivos invasivos estão sujeitos a índices não desprezíveis de complicações como hemorragias (1,1%-5,8%), mal funcionamento do cateter (6,3%-40%) e infecção (0%-15%), sendo que após o quinto dia o risco de colonização bacteriana aumenta significativamente (Paiva *et al.*, 2009; Andrade *et al.*, 2011; Badri *et al.*, 2012; Chesnut *et al.*, 2012; Chesnut *et al.*, 2013).

Dentre os métodos não invasivos pode-se citar os achados tomográficos, pré e pós-operatórios, o doppler transcraniano (DTC), em crianças o monitor transfontanela e atualmente o ultrassom de bainha do nervo óptico (UBNO).

Comparando os métodos não invasivos o UBNO em relação à tomografia de crânio, apresenta a vantagem de ser disponível a beira do leito, sem a necessidade do transporte de um paciente crítico e sem a necessidade de mudança do decúbito que também é uma medida terapêutica. Em relação ao doppler transcraniano, o UBNO é de fácil aplicabilidade, com uma curva de aprendizado rápido, sendo necessário em média 25 casos para médicos sem experiência com exames sonográficos (Tayal *et al.*, 2007).

O nervo óptico (NO) é parte do sistema nervoso central e é envolvido por líquido do espaço subaracnóideo e pela dura-máter. Por ser um espaço contíguo, o aumento da pressão intracraniana é transmitido à bainha do nervo óptico, aumentando o seu diâmetro. Esse aumento pode ser observado por métodos de imagem como a ultrassonografia que pode ser realizada a beira do leito. Estudos histológicos demonstraram que o local de maior distensibilidade da bainha do nervo óptico é na sua porção intraorbitária, que se encontra a aproximadamente 3 mm da papila. A identificação da dilatação da bainha do nervo óptico foi reproduzida em preparados de nervo óptico retirado de cadáveres com expansão do espaço subaracnóideo com material gelatinoso e examinados com ultrassonografia, validando o método (Helmke e Hansen, 1996).

O trabalho de Geeraerts *et al.* (2007), um dos incluídos na metanálise, estudou 31 pacientes vítimas de trauma de crânio grave, sendo 15 apresentando HIC e 16 sem HIC. Compararam os valores obtidos pelo doppler transcraniano, UBNO e o valor obtido pelo monitor de PIC na admissão do paciente correlacionando esses valores com a presença de hipertensão intracraniana nas primeiras 48 horas após o trauma. Os dados do DTC e ultrassom da bainha do nervo óptico foram obtidos em não mais do que 1 hora antes da implantação do cateter de PIC. Os valores de PIC inicial acima de 18 mmHg apresentaram sensibilidade de 80% e especificidade de 100% para a presença de hipertensão intracraniana nas primeiras 48 horas do trauma. Já o valor do UBNO maior do que 5,9 mm apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 94% para o mesmo desfecho. Com o valor de 5,7 mm a sensibilidade foi de 100%. O índice de pulsatilidade da artéria cerebral média esquerda também foi preditor da

presença de HIC nas primeiras 48h, porém com menor eficiência do que a PIC basal e o valor do USG da bainha do NO. O valor do UBNO foi mais sensível do que a PIC para a presença de HIC nas primeiras 48 horas após o trauma, o que possivelmente também apresenta relação com prognóstico.

A dificuldade em se estabelecer um valor objetivo de UBNO que pudesse ser aplicado na prática clínica em 2011 levou Dubourg *et al.* (2013) a iniciarem uma metanálise com dados individuais de pacientes de diferentes estudos. A ideia é estabelecer um valor de UBNO que possa prever com segurança HIC.

Críticas a este método de avaliação da PIC é que uma medida isolada da PIC não é adequada para a sua avaliação e acompanhar tratamento de condições de hipertensão intracraniana. A maneira ideal de avaliação da PIC é pelo seu registro frequente e repetido após cada intervenção. Contudo não há, até o presente momento, na literatura, resposta do comportamento da espessura da bainha do nervo óptico após intervenções subsequentes para controle da PIC, assim como o tempo de latência para essas modificações ocorrerem após as modificações da PIC tanto para cima quanto para baixo.

Há muitos estudos realizados sobre hipertensão intracraniana e monitorização multimodal, tanto em animais como em humanos. Muitos modelos experimentais de hipertensão intracraniana descrevem métodos de lesão cerebral irreversíveis do ponto de vista anatômico, o que impossibilita, nestes modelos, o estudo daqueles parâmetros após um eventual tratamento cirúrgico. Estudos da hemodinâmica cerebral em fases hiperagudas de hemorragia são difíceis de realizar, principalmente em seres humanos, devido ao tempo de transporte dos pacientes até o hospital de referência.

Já o ultrassom da bainha do nervo óptico tornou-se uma ferramenta cada vez mais disponível nos hospitais e unidades de terapia intensiva. Hamilton *et al.* (2011) publicaram um trabalho piloto com cinco animais utilizando esta ferramenta para avaliar as oscilações da PIC em modelo controlado. Neste trabalho os autores descrevem resultados sugerindo que a utilização do diâmetro da bainha do nervo óptico para aferição não invasiva da PIC confirmaram as alterações agudas na pressão intracraniana. É um modelo experimental viável em suínos. Os autores recomendam que este método seja validado utilizando a medição da pressão intracraniana direta sempre que possível para confirmá-la como ferramenta de triagem para diâmetros de agudos e crônicos de aumento secundário de pressão intracraniana. Contudo os dados são derivados de apenas quatro animais e apenas em um regime de hipertensão intracraniana, existindo uma lacuna para o comportamento dinâmico da espessura da bainha do nervo óptico em diferentes condições de hipertensão intracraniana.

Figura 1 - Ilustração do UBNO: posição do transdutor, anatomia do globo ocular, nervo óptico e bainha do nervo óptico (Tayal et al., 2007)

Figura 2 - Ultrassom mostrando globo ocular, nervo óptico, e bainha do nervo óptico. A = distância da papila ao local de medida da bainha do nervo óptico; B = diâmetro da bainha do nervo óptico (imagem cedida pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

Desta forma, ganha importância a realização de um trabalho experimental em suínos, com simulação de hemorragia intracerebral espontânea, de maneira controlada e uniforme, ressangramento e cirurgia para exérese do hematoma. A análise com o ultrassom da bainha de nervo óptico neste modelo, para validação deste método nas fases hiperagudas da hemorragia, correlacionando os valores aferidos nos diferentes patamares de PIC, trará contribuição à melhor compreensão dos mecanismos de tratamento e diagnóstico de HIC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Correlacionar PIC e ultrassonografia da bainha de nervo óptico em um modelo experimental de hipertensão intracraniana.

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar o efeito da solução salina hipertônica sobre a pressão intracraniana e a espessura da bainha do nervo óptico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Monitorização Não Invasiva da PIC

Os benefícios de uma avaliação confiável e não invasiva da PIC também foram descritos e embora a monitorização invasiva da PIC continue a ser o padrão-ouro, o desenvolvimento de alternativas precisas e não invasivas ainda está em curso (Kristiansson *et al.*, 2013). Talvez o maior benefício de uma técnica não invasiva confiável resida na detecção precoce, especialmente onde a apresentação clínica da HIC pode ser sutil.

Em crianças, a determinação do limiar para HIC é complexa devido à heterogeneidade fisiológica e morfológica. Os limiares mais baixos do tratamento do PIC para crianças são considerados frequentemente apropriados, mas ainda faltam dados para corroborá-los. A recomendação atual nas diretrizes para o atendimento médico de lesão cerebral traumática grave em neonatos, crianças e adolescentes sugere um limiar de tratamento de PIC de 20 mmHg para crianças, mas não há recomendações específicas de idade (Adelson *et al.*, 2003; Morris *et al.*, 2006). Foram definidos limiares de PIC de 2 a 6 anos (6 mmHg), 7 a 10 anos (9 mmHg) e 11 a 15 anos (13 mmHg) (Chambers *et al.*, 2001). Um limiar de PIC de 20 mmHg demonstrou correlação significativa com o desfecho em crianças com lesão cerebral traumática (Michaud *et al.*, 1992). Por conseguinte, recomenda-se fortemente interpretar qualquer limiar de PIC no contexto da apresentação clínica, etiologia,

monitorização de variáveis fisiológicas (quando possível) e resultados de exames complementares caso a caso.

A avaliação contínua e em tempo real fornecida pelo monitoramento invasivo não é isenta de complicações. O apelo da monitorização não invasiva do PIC consiste em evitar a necessidade de um dispositivo intracraniano evitando os riscos associados a este procedimento. Contudo, atualmente, as técnicas não invasivas de monitoramento da PIC são limitadas pela precisão diagnóstica insuficiente, uma vez que a maioria fornece estimativas qualitativas da PIC, mas não quantitativas.

O uso da monitorização invasiva do PIC possui limitações na prática clínica. Pacientes em ambiente de cuidados neurocríticos com ventilação mecânica são bons candidatos para monitoramento invasivo, mas os pacientes que deambulam são menos adequados, e como resultado, a monitoração de PIC não pode ser realizada em muitos pacientes que têm indicação.

Monitoramento invasivo PIC continua a ser o padrão contra o qual todos os métodos não invasivos de avaliação são comparados (Czosnyka e Pickard, 2004; Raboel *et al.*, 2012). O padrão-ouro para a monitorização invasiva de PIC continua a ser medido através de cateter intraventricular (Padayachy *et al.*, 2010). Os riscos e limitações associados à monitorização invasiva do PIC têm inspirado esforços consideráveis no sentido do desenvolvimento de técnicas não invasivas que sejam confiáveis, fáceis de utilizar e reproduzíveis (Anderson *et al.*, 2004; Rosenberg *et al.*, 2011; Kristiansson *et al.*, 2013). Foi descrita uma variedade de técnicas não invasivas para avaliar a PIC. A generalização do seu uso, entretanto, permanece bastante limitada. As deficiências destas técnicas

não invasivas incluem limitações na detecção de PIC elevada, variabilidade entre avaliadores e medições qualitativas e não quantitativas da PIC (Anderson *et al.*, 2004; Kristiansson *et al.*, 2013). Para que uma técnica não invasiva seja considerada confiável, ela teria que se correlacionar bem com a PIC invasiva, prever PIC dentro de uma margem de 2 mmHg na faixa de 0 mmHg - 20 mmHg, com um erro máximo de 10% para PIC > 20 mmHg. Estas são as especificações definidas pela *Brain Trauma Foundation* (Carney *et al.*, 2017).

A técnica não invasiva ideal deve ser relativamente barata, reproduzível, portátil, livre de radiação e permitir a monitorização contínua. Poderia facilitar o rastreio e a triagem no ambiente de urgência/emergência, permitir uma monitorização mais fácil a longo prazo num ambiente de cuidados neurocríticos e melhorar o seguimento de doentes com condições crónicas que apresentam PIC aumentada (exemplo: hidrocefalia).

Os métodos atuais de avaliação não invasiva do PIC implicam, geralmente, a avaliação de características fisiológicas ou anatómicas influenciadas por aumentos da PIC. Há uma variedade de técnicas que incluem avaliação clínica e tecnológica com diferentes graus de precisão diagnóstica (Anderson *et al.*, 2004; Kristiansson *et al.*, 2013). Estas técnicas incluem:

- a) Avaliação clínica.
- b) Métodos que utilizam janelas ósseas naturais no crânio.
- c) Métodos que avaliam propriedades dinâmicas de fluido cerebral.
- d) Métodos eletrofisiológicos.
- e) Métodos de imagem.
- f) Novos métodos.

3.1.1 Avaliação clínica

A avaliação neurológica clínica continua a ser um importante instrumento inicial de diagnóstico e monitorização. Uma cuidadosa história é uma poderosa ferramenta para o diagnóstico de PIC elevada. São sintomas sugestivos de HIC cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, distúrbios visuais, náuseas e vômitos, atraso no desenvolvimento e incapacidade de crescer.

As nuances da avaliação clínica diferem na população pediátrica e adulta. Em crianças com fontanela anterior aberta, onde as suturas de crânio ainda não estão fundidas, um aumento anormal na circunferência da cabeça e abaulamento da fontanela são bons indicadores de PIC elevada (Wealthall e Smallwood, 1974; Hanlo *et al.*, 1996). Em PIC severamente aumentada, as suturas podem muitas vezes ser separadas e palpáveis. As veias distais do couro cabeludo podem ser visíveis.

Após a fusão das suturas cranianas, a avaliação da PIC torna-se mais difícil. Encontrar papiledema no fundoscopia é uma descoberta útil mas inconsistente no diagnóstico de HIC (Tuite *et al.*, 1996a; Sajjadi *et al.*, 2006). Papiledema é geralmente bilateral e se desenvolve dentro de 5 dias de um aumento anormal da PIC (Hedges e Zaren, 1973; Hedges, 1974). O exame pode fornecer evidências significativas adicionais de elevação de PIC, como papiledema, hemorragia, perda de pulsação venosa espontânea e atrofia óptica. O pulso venoso é um marcador sensível para a PIC normal, mas deve ser interpretado no contexto da apresentação clínica do paciente (Levin, 1978; Jacks e Miller, 2003; Wong e White, 2013).

Paralisia de nervos cranianos, geralmente terceiro e/ou sexto nervos cranianos e anormalidades do olhar (mais frequentemente paralisia do olhar para cima), são sinais de que a PIC pode estar elevada. Bradicardia e hipertensão com respiração anormal (resposta de Cushing) podem acompanhar síndromes de herniação cerebral, geralmente sinalizando HIC grave que necessita tratamento emergencial. Existe, portanto, grande benefício em uma história e exame clínicos minuciosos.

3.1.2 Métodos que utilizam as janelas ósseas naturais do crânio

As janelas anatômicas mais acessíveis no crânio ósseo utilizadas para avaliar PIC são transorbital, canal auditivo e fontanela anterior em lactentes.

3.1.2.1 Métodos transorbitais

- Pupilometria

A pupilometria infravermelha tem sido utilizada para medir quantitativamente mudanças sutis no tamanho da pupila em resposta ao estímulo luminoso. Pupilômetros são mais sensíveis do que a pontuação manual para observar pequenas mudanças no tamanho da pupila (Larson e Muhiudeen, 1995; Du *et al.*, 2005). Em indivíduos normais o diâmetro pupilar diminui 34%-36% em resposta a um estímulo leve padrão. Esta resposta é reduzida para 20% nos pacientes com traumatismo cranioencefálico e menos de 10% caso associada a PIC > 20 mmHg (Taylor *et al.*, 2003; Boev *et al.*, 2005). Embora promissor, a aplicabilidade clínica desta técnica requer investigação mais aprofundada.

- *Pressão intraocular (PIO)*

O apelo desta técnica reside na proximidade anatômica e comunicação direta entre o olho e o espaço intracraniano (Lashutka *et al.*, 2004). A transmissão indireta da PIC para a órbita por meio da anatomia venosa tem sido reconhecida há muito tempo (Salman, 1997). O uso de aparelhos de tonometria manual por clínicos sem qualquer treinamento especializado aumentou o interesse pela PIO como uma ferramenta de triagem rápida para PIC elevada (Lashutka *et al.*, 2004; Czarnik *et al.*, 2009; Spentzas *et al.*, 2010). Lehman *et al.*, 1972. demonstraram em seu estudo com macacos rhesus que existe uma relação entre PIO e PIC, embora com valores médios bastante elevados de PIC (46,8 mmHg). Estudos posteriores que avaliam a relação entre a PIO e PIC fornecem resultados mistos (Salman, 1997; Czarnik *et al.*, 2009). Uma metanálise de Yavin *et al.* (2014) concluiu que a PIO pode ser útil como adjuvante na detecção de HIC, mas sugeriu que o benefício da técnica seria melhor avaliado em estudos futuros comparado com uso de monitoramento invasivo de PIC. Embora pareça existir uma relação entre o aumento da PIO e HIC, a PIO não parece ser suficientemente precisa para prever a medição individual da PIC do paciente com dúvida diagnóstica (Li *et al.*, 2012).

- *Tomografia de coerência óptica*

É uma técnica que usa luz de infravermelho-próximo de banda larga. Esta tecnologia pode ser usada para medir quantitativamente e monitorar a espessura da camada de fibras nervosas da retina (RNFL) e a morfologia do nervo óptico (Hee *et al.*, 1995), tornando-a um método útil e objetivo para distinguir os nervos com papiledema de nervos normais e atrofia óptica. Esta aplicação tem sido útil em adultos e crianças com PIC elevado e papiledema (Scott *et al.*, 2010; Driessen *et al.*, 2014). Um estudo recente também demonstrou mudanças estruturais do nervo óptico na tomografia de coerência óptica em um pequeno grupo de pacientes antes e depois da punção lombar (Anand *et al.*, 2016).

- *Tomografia a laser de varredura*

A tomografia a laser de varredura usa um laser para produzir uma varredura 3D da superfície da retina. Pode ser usado como uma alternativa à tomografia de coerência óptica ao medir o RNFL. A técnica tem sido descrita como reprodutível (Kruse *et al.*, 1989; Rohrschneider *et al.*, 1998). Embora as medidas de tomografia a laser de varredura do volume e altura do nervo óptico tenham sido encontradas confiáveis na quantificação do papiledema (Trick *et al.*, 1998) e tenham sido correlacionadas com a pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) medida pela punção lombar (Heckmann *et al.*, 2004), seu valor na estimativa confiável da PIC ainda não foi bem estabelecido.

- *Oftalmodinamometria venosa*

Este método foi originalmente descrito por Baurmann, em 1925, e consiste na medida da pressão da artéria e veia oftálmica por meio de uma aplicação de uma pressão conhecida sobre o globo ocular. A técnica geralmente envolve a aplicação de uma ventosa no globo, a fim de aumentar a PIO até que a veia central da retina colapse e comece a pulsar, o que geralmente acontece no ponto em que a pressão externa aplicada se aproxima da pressão venosa retiniana, que seria uma aproximação da PIC. A pressão de saída venosa que tem uma estreita relação linear com PIC (Firsching *et al.*, 2000) e é calculada pela adição da pressão do dispositivo à PIO. A técnica exige que as pupilas sejam dilatadas e devem ser realizadas por um oftalmologista experiente, o que limita bastante o método no contexto de HIC. A aplicação de pressão ocular externa também pode desencadear o reflexo oculocardíaco, levando à hipotensão, o que é indesejável, especialmente em pacientes com suspeita de HIC.

- *Ultrassom da bainha do nervo óptico*

O ultrassom tem sido usado para auxiliar diagnósticos oftalmológicos em humanos desde a década de 1950. O método se vale das propriedades reflexivas do som para a análise de estruturas internas do corpo, consistindo atualmente em um dos mais utilizados exames auxiliares de diagnóstico, apresentando grande utilidade clínica. O aparelho emite ondas sonoras de alta frequência e capta a reflexão do som transformando-a em imagens luminosas de intensidades variadas que serão analisadas por profissionais treinados (Cerri e Rocha, 1993).

O aparelho de ultrassom usa diferentes técnicas de avaliação dos órgãos sendo: modo “A” (Amplitude - unidimensional) usado para visualização da amplitude do eco, medindo as distâncias percorridas pelo som; modo “B” (bidimensional) intensidade do eco observado na tela do aparelho como pontos luminosos, formando escalas em cinza de intensidades diferentes; modo “M” (movimento) representa graficamente estruturas em movimento, mais usado para avaliar o coração e doppler para avaliar o fluxo de vasos (Carvalho, 2004).

O nervo óptico origina-se do sistema nervoso central. É cercada por um espaço subaracnóideo cheio de LCR, perineural, e envolto por uma bainha dural. A comunicação direta com o espaço subaracnóideo intracraniano significa que um aumento da PIC desloca o LCR ao longo desta via, levando a um aumento do LCR na bainha do nervo óptico e sua subsequente expansão. Alterações na bainha do nervo óptico podem ser visualizadas em ultrassonografia, ressonância magnética (RNM) e tomografia computadorizada (Gibby *et al.*, 1993; Newman *et al.*, 2002; Sekhon *et al.*, 2014; Padayachy *et al.*, 2015). Vários estudos têm demonstrado uma forte associação entre a distensão da bainha do nervo óptico e um aumento da PIC (Hansen e Helmke, 1997; Geeraerts *et al.*, 2008a; Geeraerts *et al.*, 2008b; Kimberly *et al.*, 2008; Soldatos *et al.*, 2008; Rajajee *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2015).

O valor de corte sugerido em estudos de adultos varia entre 4,1 mm e 5,9 mm e a definição de PIC aumentada varia entre 14,7 mmHg e 30 mmHg (Hansen e Helmke, 1997; Geeraerts *et al.*, 2008a; Kimberly *et al.*,

2008; Rajajee *et al.*, 2011; Rosenberg *et al.*, 2011). Nas crianças, há diferenças relacionadas à idade nos valores de corte da bainha do nervo óptico (Helmke e Hansen, 1996; Ballantyne *et al.*, 1999; Newman *et al.*, 2002). Trabalhos recentes sugerem que o uso da perviedade da fontanela anterior é um marcador mais útil para descrever os valores de corte da bainha do nervo óptico (Padayachy *et al.*, 2016a). Medições usando maior frequência, menores transdutores para melhor definir as bordas da bainha do nervo óptico apresentaram valores maiores do que os históricos (Padayachy *et al.*, 2016b; Steinborn *et al.*, 2016). A comparação com medidas de PIC invasivas permitiu que a relação entre bainha do nervo óptico e PIC fosse avaliada em diferentes situações (Padayachy *et al.*, 2016b). As limitações principais das medidas do UBNO são os artefatos hiperecóticos, a variabilidade interavaliados, as medições submilimétricas, a variação nos valores de corte da bainha do nervo óptico e a heterogeneidade da população de pacientes (Helmke e Hansen, 1996; Ballantyne *et al.*, 1999; Newman *et al.*, 2002; Malayeri *et al.*, 2005; Beare *et al.*, 2008; Soldatos *et al.*, 2009; Dubourg *et al.*, 2011; Moretti e Pizzi, 2011; Rajajee *et al.*, 2011; London *et al.*, 2013; Steinborn *et al.*, 2015; Padayachy *et al.*, 2016b). Apesar destas limitações, a medida do UBNO continua a ser um método promissor para a detecção de HIC (Newman *et al.*, 2002; Girisgin *et al.*, 2007; Tayal *et al.*, 2007; Major *et al.*, 2011).

3.1.2.2 Métodos que utilizam o canal auditivo

A cóclea da orelha está em comunicação direta com o espaço subaracnóideo intracraniano via aqueduto coclear. Métodos que investigam o deslocamento da membrana timpânica e a medida do som gerado pelo movimento dos ossículos foram descritos como marcadores de PIC.

- *O deslocamento da membrana timpânica*

A vibração da membrana timpânica é geralmente transmitida através dos ossículos da orelha média até a cóclea. A contração dos músculos stapedius e tensor do tímpano é acompanhada por um pequeno deslocamento mensurável da membrana timpânica da posição de repouso. Na medida em que a endoilinfa e o líquido se comunicam através do aqueduto coclear, um aumento da PIC é transmitido diretamente para a plataforma do estribo levando a uma mudança na direção e magnitude do deslocamento da membrana timpânica.

O movimento da membrana timpânica causado pela estimulação do reflexo estapediano pode ser quantitativamente avaliado. Este movimento é alterado pelo aumento de PIC, onde o deslocamento para dentro é sugestivo de elevação, e o deslocamento para fora sugere normalidade (Reid *et al.*, 1990). Embora pareça ter uma utilidade na detecção de PIC elevada, tem baixa precisão que permite apenas fornecer dados qualitativos de PIC (Samuel *et al.*, 1998; Jerin *et al.*, 2014). No estudo de Shimbles *et al.* (2005), nenhuma medida válida de deslocamento da membrana timpânica pôde ser feita em cerca de 60% dos pacientes, o que põe em dúvida o valor clínico da

técnica. A permeabilidade do aqueduto coclear, a integridade da membrana timpânica e a força do reflexo acústico influenciam o deslocamento da membrana timpânica, que é ainda limitada pela baixa reprodutibilidade entre sujeitos (Silverman e Linstrom, 2013).

- *Emissões otoacústicas*

Emissões otoacústicas são sons provenientes do movimento das células ciliadas sensoriais dentro da cóclea em resposta à estimulação auditiva. Estes sons podem ser gravados por uma sonda colocada no canal auditivo. A emissão otoacústica é frequentemente utilizada na prática clínica para testar os déficits auditivos em crianças pequenas, onde a cooperação é fraca.

Medidas de emissões otoacústicas que dependem da função da orelha média são teoricamente influenciadas por alterações na PIC (Voss *et al.*, 2006). Este método tem sido utilizado como alternativa ao deslocamento da membrana timpânica. Especificamente, uma técnica chamada de emissões otoacústicas de produtos de distorção apresentou variações influenciadas pela PIC (Büki *et al.*, 1996; Voss *et al.*, 2006). Tem a vantagem sobre o deslocamento da membrana timpânica de não exigir o arco reflexo da orelha média, que envolve caminhos de tronco encefálico. A fraca variabilidade entre sujeitos limita sua utilização na medição da PIC, mas pode ser útil para monitorar os pacientes uma vez que a PIC inicial já tenha sido medida (Frank *et al.*, 1999; Rosenberg *et al.*, 2011).

3.1.2.3 Avaliação da fontanela anterior

A palpação da fontanela anterior, a medição do perímetro cefálico, a forma e a palpação dos sulcos de sutura durante o exame clínico são avaliações básicas, mas extremamente valiosas, que podem ser realizadas por profissionais de saúde de todos os níveis. HIC em bebês quase sempre causa um abaulamento ou tensão nesta fontanela.

A avaliação da PIC por meio da fontanela anterior inclui a medição da pulsação (Kiesler e Ricer, 2003) e a fontanometria, um método desenvolvido para aferir a pressão fontanelar e, dessa maneira, inferir a PIC. É baseada na colocação de sensores sobre a fontanela de paciente pediátricos, permitindo mensurar a PIC (Ballester, 2016). Inicialmente os dispositivos consistiam de um simples tambor preenchido por gás que transferia a pulsação fontanelar para um transdutor pneumático e finalmente um osciloscópio. A incorporação de princípios da tonometria levou ao desenvolvimento de sistemas mais complexos como o APT-16 (Hewlett Packard Company, Califórnia, Estados Unidos da América), uma espécie de tonômetro de Shiotz modificado (Wealthall e Smallwood, 1974). A fibra óptica trouxe precisão e ausência de riscos com uso de materiais elétricos diretamente em crianças com o Modelo 1700 (Roche Medical Electronics, Pensilvânia, Estados Unidos da América) (Vidyasagar *et al.*, 1978). O método de Rotterdam utiliza um capacitor passivo que varia conforme a pressão fontanelar. Dispensa calibragem “zero”, possui fixação prática, baixo tempo de resposta e correlação linear de 0,96-0,98 que possibilita análise detalhada da curva de pressão fontanelar (Peters *et al.*, 2005). O Gaeltec® utiliza o sistema “strain gauge”, aberto, com relação linear de 0,93

quando comparado com aferição de pressão por punção líquórica (Pairedeau *et al.*, 1990). Recentemente foi descrita uma técnica de ultrassonografia transfontanela percutânea que mostrou precisão similar a probe epidural (Behmanesh *et al.*, 2016). Nenhum destes tem sido amplamente utilizado na prática rotineira, sendo em grande parte de importância histórica.

3.1.3 Métodos que avaliam propriedades dinâmicas dos fluídos cerebrais

Estudar mudanças dinâmicas no PIC, fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e complacência cerebral pode ser bastante desafiador. As técnicas não invasivas confiáveis para a avaliação destes parâmetros são, portanto, bastante limitadas. A ultrassonografia, a RNM e a espectroscopia de infravermelho têm sido utilizadas para examinar algumas dessas alterações dinâmicas.

3.1.3.1 Doppler transcraniano

O DTC mede a velocidade do fluxo sanguíneo através dos vasos intracranianos maiores, emitindo uma onda de alta frequência (> 2 MHz) e detectando a mudança de frequência entre a onda incidente e a onda refletida. Esta diferença se correlaciona diretamente com a velocidade do fluxo sanguíneo (o efeito doppler) (Lupetin *et al.*, 1995). O DTC como técnica de avaliação da hemodinâmica cerebral foi descrito por Aaslid *et al.*, em 1982. Desde então, tem sido utilizado para medir a velocidade do FSC no polígono de Willis e no sistema vertebrobasilar, tanto no diagnóstico quanto no ajuste das estratégias de

tratamento em uma variedade de distúrbios neurovasculares. A insonação de uma das artérias, geralmente a artéria cerebral média, produz uma forma de onda arterial reproduzível. Os parâmetros mais comumente avaliados utilizando esta forma de onda arterial são o pico de velocidade sistólica e diastólica, velocidade média, índice de resistência (RI) e índice de pulsatilidade. Os critérios para a insonação adequada do vaso incluem a janela craniana utilizada, a posição do transdutor, o ângulo de insonação, a profundidade do volume da amostra, a direção do fluxo sanguíneo, a velocidade relativa do fluxo e a experiência do investigador (Lupetin *et al.*, 1995).

A medição é feita sobre regiões do crânio com as mais finas janelas ósseas (região temporal, transorbital ou na parte posterior da cabeça). Doppler transcraniano é mais adequado para fornecer uma estimativa qualitativa (baixa, normal ou alta) de PIC (Voulgaris *et al.*, 2005).

Em um estudo em adultos, o índice de pulsatilidade (diferença entre a velocidade de fluxo sistólica e diastólica dividida pela velocidade média do fluxo) correlacionou-se bem com a PIC (coeficiente de correlação de 0,938, $p < 0,001$). Um estudo em crianças com TCE concluiu ser o DTC um excelente exame de primeira linha para identificar pacientes que provavelmente necessitem de monitoramento invasivo de PIC (Melo *et al.*, 2011).

O DTC continua a ser uma alternativa atraente para a monitoração invasiva da PIC devido à sua capacidade de detectar isquemia cerebral, custo-eficácia relativa e disponibilidade generalizada. As principais desvantagens são a exigência de um operador treinado e qualificado para executar e interpretar as medições e a precisão limitada para estimar valores absolutos de PIC (Figaji *et al.*, 2009).

3.1.3.2 Índice de elastância baseado em imagem de ressonância magnética

As sequências de “cine fase contraste” de MRI são usadas para determinar as taxas de fluxo volumétrico de sangue e LCR dentro do cérebro. Um novo método que utiliza o fluxo arterial, fluxo venoso e fluxo de LCR entre o crânio e o compartimento espinhal para calcular as alterações no volume intracraniano. Estas medições são então usadas para determinar a PIC usando um índice de elastância (Muehlmann *et al.*, 2013). A predição de PIC usando esta técnica de MRI dinâmica demonstrou forte correlação com a medição invasiva de PIC. Em crianças com hidrocefalia, a ressonância magnética dinâmica correlacionou-se bem com a pressão de abertura da válvula de shunt e a resolução dos sintomas (Muehlmann *et al.*, 2013).

3.1.3.3 A espectroscopia de infravermelho-próximo

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. A espectroscopia de infravermelho-próximo transcraniana é um método para avaliar as alterações regionais na saturação de oxigênio no sangue cerebral (rSO₂) e no volume sanguíneo cerebral. A espectroscopia de infravermelho-próximo funciona no espectro infravermelho (700 nm - 1000 nm) de luz, onde a baixa absorção permite que ele atravesse facilmente a pele e osso, resultando em penetração de

tecido profundo. Esta luz é dispersada e absorvida na medida em que passa através do tecido cerebral. Variações na absorção de luz infravermelha por diferentes substâncias permitem a detecção de alterações na desoxihemoglobina e concentração de oxihemoglobina. Uma diferença significativa nos valores de SO_2 foi demonstrada em um estudo de pacientes com TCE grave com PIC normal e elevada (Kampf et al., 1997). As alterações na oxigenação cerebral correlacionaram-se bem com as ondas lentas vasculares do PIC nos estudos de infusão de LCR e TCE (Weerakkody et al., 2012). A espectroscopia de infravermelho-próximo permite o cálculo de certos índices que foram correlacionados com a reatividade da pressão cerebrovascular em pacientes com TCE (Zweifel et al., 2010). Atualmente, a espectroscopia de infravermelho-próximo não fornece uma estimativa absoluta de PIC nem facilita a detecção de alterações (Kristiansson et al., 2013). A técnica também é limitada pela exigência de equipamento especializado e pelo longo intervalo de tempo para obter os índices necessários (Zweifel et al., 2010).

3.1.4 Métodos eletrofisiológicos

3.1.4.1 Eletroencefalografia (EEG)

O EEG representa a atividade elétrica espontânea do córtex cerebral registrado por meio de eletrodos colocados no couro cabeludo. Estes sinais elétricos são então amplificados, filtrados e exibidos de acordo com o número de canais necessários (geralmente oito ou 16 canais).

O uso de uma técnica nova chamada análise de espectro de potência de EEG foi recentemente relatada por Chen *et al.* (2012). A análise espectral de potência permite uma representação gráfica das leituras de EEG ao longo do tempo. Um índice denominado índice de pressão intracraniana (IPI) foi derivado utilizando a análise de espectro de potência EEG, o que foi correlacionado com as medições de PIC. Os autores concluíram que houve uma correlação entre o IPI e o PIC. Sua utilidade clínica depende da validação em estudos posteriores. O desenvolvimento recente de sistemas de EEG sem fios, portáteis e de campo, melhorou a aplicação desta técnica (Chen *et al.*, 2012).

3.1.4.2 Potenciais evocados visuais

São registrados a partir de eletrodos posicionados no couro cabeludo occipital e refletem com precisão distúrbios das vias visuais (Rosenfeld e Owen, 1972; Liasis *et al.*, 2003). Rosenfeld e Owen (1972) descreveram um método usando luz intermitente no olho e estimando PIC por meio de gravações obtidas de alguns eletrodos EEG occipital, usando a latência da segunda onda negativa (N2). Uma relação linear entre PIC e a latência da terceira onda positiva (P3) também tem sido relatada usando arrays de

eletrodos de alta densidade e extração independente de análise de componentes (Wu e Ji, 2007). A onda N2 parece ser estável e facilmente identificável usando potenciais *flash-evoked* em pacientes controle saudáveis. Estudos anteriores demonstraram uma forte correlação entre a latência N2 do VEP e PIC em crianças com hidrocefalia e adultos jovens com traumatismo craniano (York *et al.*, 1981; York *et al.*, 1984). A relação entre um período prolongado de latência de N2 e PIC aumentada também foi posteriormente relatada em crianças (Desch, 2001) Um estudo recente, no entanto, demonstrou uma alta variabilidade entre sujeitos, sugerindo uma capacidade limitada para prever de forma confiável a PIC (Andersson *et al.*, 2012).

3.1.4.3 Potenciais miogênicos evocados vestibulares oculares

Esta técnica emprega a estimulação vestibular dos músculos extraoculares para gerar atividade eletromiográfica. Esses potenciais evocados podem ser registrados a partir do olho contralateral usando eletrodos de superfície. Um estudo recente sugeriu que esta técnica pode ter um papel na não invasiva PIC avaliação (Jerin *et al.*, 2014).

3.1.5 Métodos de imagem

A radiologia tem sido historicamente uma ferramenta fundamental para o diagnóstico do PIC elevada. As radiografias de crânio foram utilizadas para avaliar se a PIC cronicamente elevada estava presente, detectando a separação das suturas do crânio, a aparência do crânio em "cobre batido" e a erosão do crinoide (Tuite *et al.*, 1996b; Hiler *et al.*, 2006).

Essa modalidade talvez seja menos útil na era moderna (Reed *et al.*, 2005). Características de imagem na TC e RNM compatíveis com os achados clínicos de PIC elevada têm sido bem descritas (Hiler *et al.*, 2006; Padayachy *et al.*, 2015).

3.1.5.1 Tomografia computadorizada

A tomografia ainda permanece como a modalidade diagnóstica mais utilizada na avaliação de pacientes com PIC aguda. Uma variedade de achados na TC tem sido associada a PIC elevada, dependendo da etiologia subjacente. Estes achados incluem os seguintes aspectos:

- Ausência/compressão das cisternas basais e/ou dos ventrículos;
- Deslocamento da linha central;
- Ventrículos dilatados (hidrocefalia);
- Deslocamento do fluido transependímal;
- Presença de hematoma/lesão ocupando espaço;
- Sangue no espaço subaracnóideo;
- Tamanho dos sulcos;
- Diferenciação cinza/branca;

O benefício da tomografia computadorizada inicial tem sido amplamente investigado no contexto de lesão cerebral traumática (Hiler *et al.*, 2006; Padayachy *et al.*, 2015). A tomografia ainda é a pedra angular da imagem aguda na hidrocefalia, onde as características dependem da etiologia e se relacionam com o nível de obstrução, presença de deslocamento do fluido transependimário, volume de LCR no espaço subaracnóideo e forma do terceiro ventrículo.

A discussão sobre qual dessas descobertas de CT e que melhor se correlacionam com a PIC levantada ainda está em andamento (Rosenberg *et al.*, 2011; Kristiansson *et al.*, 2013; Padayachy *et al.*, 2015). Enquanto as tomografias continuam a ser um valioso complemento diagnóstico no diagnóstico agudo da PIC elevada, deve ser lembrado que uma tomografia computadorizada "normal" não descarta a PIC elevada. Em crianças, deve-se considerar sempre a exposição adicional à radiação do cérebro susceptível, em desenvolvimento, e o efeito composto ao longo da vida da criança.

3.1.5.2 Ressonância nuclear magnética

A ressonância magnética fornece imagens de excelente qualidade do cérebro, mas pode ser demorada e cara como uma modalidade de diagnóstico de primeira linha no cenário de cuidados agudos. As técnicas de RNM para a avaliação da PIC baseiam-se na relação entre complacência intracraniana e pressão (Raksin *et al.*, 2003). Usando uma técnica sensível ao movimento para medir o fluxo arterial, venoso e de LCR para dentro e para fora da cavidade cranial durante o ciclo cardíaco, Raksin *et al.* (2003) demonstraram

uma forte correlação entre o índice de elastância derivado da ressonância magnética e a PIC invasiva. Contudo, estes resultados mostraram-se com fraca repetibilidade num estudo subsequente, devido a erros técnicos de medição e variação interindividual, com os autores sugerindo cautela ao interpretar as medições individuais (Marshall *et al.*, 2008). Apesar dessas deficiências, as sequências de RNM específicas parecem promissoras, tanto para o rastreamento em PIC agudamente aumentada como para a avaliação da PIC em outras condições, como a hidrocefalia. A ressonância magnética também tem sido utilizada para avaliar o diâmetro da bainha do nervo óptico como marcador de PIC elevada (Gass *et al.*, 1996) e parece ser mais preciso do que o ultrassom na avaliação do espaço subaracnóideo cheio de LCR ao redor do nervo óptico. O papel atual da ressonância magnética como ferramenta de diagnóstico e monitoramento em neurocirurgia supera em muito a sua função como técnica puramente não invasiva para avaliação da PIC.

3.1.6 Novos métodos

Utilizando a velocidade de propagação e a atenuação do ultrassom e a respectiva alteração dentro dos componentes intracranianos na via acústica, foi descrita uma estimativa da PIC (Ragauskas *et al.*, 2003). O método baseia-se na medição das propriedades acústicas das estruturas intracranianas: dura mater, cérebro, sangue e líquido. O doppler transorbital de duas profundidades é uma técnica inovadora que utiliza o princípio da pressão aplicada externamente ao globo ocular como meio de equilibrar os parâmetros de pulsação do fluxo sanguíneo entre os segmentos intracranianos e

extracranianos da artéria oftálmica. Esta técnica baseia-se na afirmação de que a pressão externa aplicada é igual a PIC neste ponto de equilíbrio (Ragauskas *et al.*, 2005; Ragauskas *et al.*, 2012). Embora o trabalho inicial tenha descrito uma correlação muito alta entre este método e a medição da pressão do LCR na punção lombar, a validação externa subsequente demonstrou uma precisão muito menor (Ragauskas *et al.*, 2012). Um método utilizando a imagem dinâmica da bainha do nervo óptico para avaliar sua rigidez em casos de PIC elevada e normal descreveu um novo parâmetro, o índice de deformabilidade (DI), para definir o movimento do ONS como um marcador de sua rigidez. A DI demonstrou uma diferença significativa na PIC elevada e os autores descreveram o acoplamento DI com a bainha do nervo óptico para melhorar a compreensão da resposta do ONS na PIC elevada para refinar ainda mais a precisão diagnóstica desse método (Padayachy *et al.*, 2016c).

Apesar de uma história relativamente longa de pensamento inovador sobre técnicas adequadas para avaliação não invasiva do PCI, a maioria dos desenvolvimentos permanece numa fase exploratória. As limitações principais são a precisão diagnóstica inadequada para a detecção de PIC elevada, a má estimativa quantitativa da PIC e a falta de capacidade de monitorização contínua. A maioria dos métodos parece adequada para identificar indivíduos com PIC baixo ou normal ou PIC muito elevada, mas são pobres na detecção de PIC moderadamente elevada, o que sem dúvida é o grupo mais importante. A ideia de combinar técnicas não invasivas selecionadas para melhorar a precisão em um "modelo multimodal não invasivo" é certamente atraente em princípio.

A avaliação não invasiva do PIC ainda é mais adequada como uma ferramenta de triagem para pacientes com suspeita de PIC elevada. O desenvolvimento futuro de técnicas não invasivas provavelmente dependerá de melhorias substanciais na precisão, facilidade de uso e potencial de monitoramento contínuo. Esta necessidade é talvez mais distinta nas crianças, onde a detecção precoce de PIC crescente tem o potencial de poupar o desenvolvimento do sistema nervoso exposição desnecessária à radiação de repetidas tomografias ou limitar a necessidade de monitoramento invasivo em certos casos fazendo esta busca vale a pena. Desenvolvimentos promissores visando melhorar a precisão diagnóstica e possivelmente até simplificar a técnica de aquisição podem contribuir significativamente para melhorar o desempenho desses métodos (Ragauskas *et al.*, 2005; Ragauskas *et al.*, 2012; Padayachy *et al.*, 2016a).

3.2 Modelo Animal de Hipertensão Intracraniana

Na literatura há diversos modelos de hipertensão intracraniana e monitorização da PIC experimentais em animais com grande variedade de metodologia e parâmetros avaliados. Os animais mais utilizados são ratos (Kim *et al.*, 2017), porcos (Nusbaum *et al.*, 2016) e coelhos (Kasapas *et al.*, 2014). Os mecanismos de indução de HIC são bastante variados e incluem impacto craniano direto com uso de dispositivos de lesão pneumática controlada (PPCCID, Pittsburgh Precision Instruments, Pensilvânia, Estados Unidos da América), aceleração e desaceleração mecânica com prensas (Horizontal HYGE™), infusão de soluções (Nusbaum *et al.*, 2015) ou sangue

autólogo no parênquima (Orakcioglu *et al.*, 2015), espaço subdural ou no espaço subaracnóideo lombar (Robba *et al.*, 2015), insuflação de balões no espaço epidural (Warnat *et al.*, 2012) ou intraparenquimatoso.

Em 1990, Jenkins *et al.* compararam injeções de sangue e solução inertes de igual volume no espaço subdural para diferenciar efeitos bioquímicos do sangue do seu efeito de massa.

Manley *et al.* descreveram, em 2006, um modelo suíno de impacto cortical controlado para reproduzir alterações histológicas e de marcadores séricos em traumatismo craniano.

Em 1998, Wagner *et al.* descreveram um modelo experimental de HIC em suínos que consistia na infusão controlada de sangue autólogo no lobo frontal, com o objetivo de estudar o edema vasogênico.

Shi *et al.* publicaram, em 2010, modelo experimental utilizando a insuflação de sonda vesical pediátrica com soro fisiológico para conseguir espaço anatômico e posteriormente infundir sangue autólogo pela própria sonda. Não foram realizadas as análises da hemodinâmica cerebral e de suas variáveis, apenas se avaliou o quadro clínico dos animais dias após a realização do procedimento que simulou um hematoma intracerebral profundo.

Outro estudo desenvolvido em suínos (Friess *et al.*, 2011) tinha a intenção de simular uma lesão intracerebral difusa, com o método de aceleração e desaceleração rápida, comparando com o grupo controle. Trata-se também de um modelo de lesão irreversível.

A principal limitação dos modelos que simulam mecanismos de trauma é a falta de uniformidade das lesões intracranianas geradas, dificultando extrapolar estes dados para seres humanos. Os modelos animais com simulação de hematomas intracranianos permitiram lesões mais uniformes e reprodutíveis, aproximando os dados do contexto da prática clínica. A injeção de sangue ou soluções diretamente no tecido cerebral impediam a simulação de tratamento cirúrgico, o que era possível com o uso de balões. A desvantagem nesse caso seria a perda do efeito bioquímico do sangue sobre o tecido cerebral.

3.3 Ultrassonografia da bainha do nervo óptico em modelo animal de monitoração de PIC

Uma das estruturas analisadas mais recentemente pela veterinária é o globo ocular. Sua análise possibilita a detecção de alterações oculares dentre as quais a presença de formações neoplásicas. Azevedo (2018) determinou, por meio de ultrassonografia, o diâmetro da bainha do nervo óptico normal e avaliou os efeitos de diferentes drogas neste diâmetro durante indução anestésica em suínos hígidos. Alguns estudos estão sendo conduzidos buscando uma possível relação entre as alterações da pressão intracraniana e alterações na bainha do nervo óptico em suínos (Hamilton *et al.*, 2011; Andrade *et al.*, 2013).

3.4 Tecnologia do Cateter Neurovent PTO® Raumedic

O sistema Neurovent PTO® Raumedic consiste em um cateter de poliuretano de 55 cm de comprimento, com transdutores na ponta que permitem medição contínua e precisa de PIC (-40 mmHg +400 mmHg), temperatura (25 °C - 45 °C) e pressão parcial de O₂ (0 mmHg - 200 mmHg) no tecido cerebral dentro de limites satisfatórios.

O transdutor de pressão situado na extremidade do cateter é composto por um sensor de pressão de semicondutor com uma membrana de silicone elástico flexível. Uma ponte de Wheatstone completa está integrada ao sensor, assegurando a precisão de medição necessária e a independência das variações na pressão de entrada e temperatura ambiental. A pressão atmosférica no lado superior da membrana mantém a pressão de referência no interior do cateter. A PIC é medida no lado inferior do sensor. Qualquer diferença entre a pressão medida e a pressão de referência irá causar deformação na membrana. Por meio do efeito piezoelétrico-resistivo, a tensão da membrana mecânica é convertida em uma mudança na resistência elétrica proporcional à pressão (Poca *et al.*, 2008).

A ponte de Wheatstone, na qual se baseia o sistema de aferição Neurodur-P, é um projeto de circuito elétrico que remonta ao início de 1800. Recebeu o nome do seu usuário mais famoso, Sir Charles Wheatstone. Sir Wheatstone nunca reivindicou este invento, no entanto, desenvolveram-se múltiplos usos para ele. O circuito de ponte de Wheatstone foi inventado por Samuel Hunter Christie (1784-1865) e descrita pela primeira vez em 1833. A inovação em si é o uso de microsensor para converter a informação da diferença de resistência de pressão em informação elétrica confiável (Figura 3).

Figura 3 - Diagrama do circuito. No desenho esquemático R3 representa a resistência desconhecida a ser medida; R1 e R2 são resistores cujos valores são conhecidos e R4 é um potenciômetro (imagem cedida pelo fabricante)

A ponte de Wheatstone é um dos métodos mais sensíveis e precisos de medir pequenas alterações na resistência. Isto é possível pela utilização de transdutores (dispositivos que mudam uma forma de energia em outra, como mecânica para elétrica ou elétrica para mecânica). A ponte de Wheatstone incorpora um ou mais transdutores elétricos que alteram a resistência como um resultado de uma alteração ambiental ou de entrada (Figuras de 4 a 7). Esta mudança é detectada pelo circuito de ponte de Wheatstone, que fornece uma potência elétrica utilizável (tensão) representativa da entrada (Han *et al.*, 2012).

Figura 4 - Desenho esquemático do microsensor acoplado à ponte de Wheatstone existente no sistema epidural Neurodur®. As informações do voltímetro são repassadas ao microsensor que converte a diferença de resistência de pressão em informações elétrica (imagem cedida pelo fabricante)

Figura 5 - Diagrama esquemático da extremidade do cateter Neurovent PTO®, evidenciando a disposição do microsensor, cápsula e cabos elétricos (imagem cedida pelo fabricante)

Figura 6 - Cateter e conector Neurovent PTO® Raumedic

Figura 7 - Extremidade do cateter Neurovent PTO® Raumedic utilizado nos experimentos

O cateter Neurovent PTO® tem esterilização válida por 2 anos, é pré-calibrado e, portanto, plug-in-play. É conectado ao MPR2 logO Datalogger, display de exibição e armazenamento de valores e parâmetros obtidos pelo sistema (Figura 8).

Figura 8 - MPR2 logO Datalogger, monitor de exibição das medidas obtidas pelo cateter, armazenando valores e parâmetros ao longo do experimento

3.5 Solução salina hipertônica no tratamento da HIC

Como uma via final comum das lesões cerebrais hemorrágicas agudas, a pressão intracraniana refratária e elevada conduz a mudanças teciduais, isquemia cerebral, hérnias e eventual comprometimento direto das estruturas cerebrais vitais. O uso de substâncias osmoticamente ativas consta em protocolos neurocríticos de cuidados e são recomendados em diretrizes atuais para hipertensão intracraniana.

O papel dos agentes hiperosmolares na redução de PIC é melhor compreendido no TCE, apesar das evidências variarem entre classes II e III. O manitol e a solução salina hipertônica são mais comumente usados e ganharam ampla aceitação, apesar da falta de estudos clínicos de alta qualidade (Ziai *et al.*, 2007).

O manitol foi reconhecido pela sua capacidade de reduzir a PIC em animais e foi introduzido à prática clínica em 1960 (Wise e Chater, 1962). É um soluto não metabolizável, livremente filtrado, que diminui a reabsorção de água e, em menor grau, de sódio, através do túbulo renal, estimulando a diurese. O manitol tem um mecanismo bifásico para reduzir a PIC. Inicialmente, modifica propriedades reológicas do sangue, reduzindo sua viscosidade. Foi demonstrado que o manitol reduz a rigidez dos glóbulos vermelhos, facilitando assim sua passagem através dos capilares sanguíneos independente do hematócrito (Burke *et al.*, 1981). Este efeito desaparece 4 horas após a administração. O manitol também aumenta o volume intravascular às custas de aumento da osmolalidade plasmática, bem como aumento do débito cardíaco (Willerson *et al.*, 1975). Em resposta à redução da viscosidade e aumento do volume intravascular, há vasoconstrição cerebral compensatória quando as vias autorregulatórias estão intactas (Muizelaar *et al.*, 1984).

Isto pode ser explicado pela lei de Ohm em que o fluxo = diferença de pressão/resistência. Se a autorregulação estiver prejudicada, a redução de PIC pode ser modesta ou ausente. O aumento do fluxo sanguíneo cerebral pode ser observado em áreas de cérebro que perderam a autorregulação, em grande parte devido à diminuição da viscosidade do sangue. A segunda fase da redução da PIC ocorre quando o manitol extrai água do espaço extracelular cerebral para o compartimento intravascular por meio da geração de um gradiente osmótico entre sangue e cérebro. Para isso a barreira hematoencefálica deve estar intacta para formar uma membrana osmótica. Há controvérsias em relação ao local de onde o volume é retirado (tecido

lesado ou intacto). Em modelos de estudo de TCE ambos contribuem para o volume de água extraído, (Manno *et al.*, 1999), enquanto em modelos de isquemia cerebral, a fonte de desidratação se restringe a tecido intacto (Videen *et al.*, 2001).

A salina hipertônica ganhou popularidade inicialmente como um expensor de volume em ressuscitação de pacientes vítimas de politraumatismo, particularmente em casos de choque hemorrágico (Vassar *et al.*, 1993). Pesquisadores observaram um aumento de sobrevida em pacientes vítimas de TCE (Wade *et al.*, 1997) que foi atribuída à redução de edema cerebral. Este achado foi validado em modelos experimentais animais (Anderson *et al.*, 1997; Bacher *et al.*, 1998). Como resultado, a solução salina hipertônica evoluiu ao longo do tempo como uma alternativa ao manitol no tratamento do edema cerebral. Em modelos animais a solução salina hipertônica apresentou um padrão de redução bifásica da PIC similar ao manitol, primeiro via alterações da dinâmica do fluxo sanguíneo (reologia) seguidas de atividade osmótica através da barreira hematoencefálica (Prough *et al.*, 1991). A solução salina hipertônica ainda teria o benefício teórico adicional de ser menos permeável do que manitol na barreira hematoencefálica devido ao seu maior coeficiente de reflexão. Como consequência, o potencial teórico da água acompanhar o soluto no cérebro, agravando o edema, seria reduzido (Ziai *et al.*, 2007).

A maioria dos estudos com solução salina hipertônica ocorreu em modelos de TCE, embora literatura sobre outras formas de edema cerebral exista. Várias séries de casos demonstraram a eficácia de bolus de salina

tanto como alternativa, como adjuvante ao manitol (Schatzmann *et al.*, 1998; Munar *et al.*, 2000; Vialet *et al.*, 2003;). Os regimes de infusão e concentrações das soluções variam na literatura. Alguns autores defendem o uso de 2 mL/kg de NaCl 7,5% (Vialet *et al.*, 2003) enquanto outros recomendam 250 mL de NaCl 3% (White *et al.*, 2006) ou mesmo 30 mL de NaCl 23,4%. O Quadro 1 compara a concentração e a osmolaridade das soluções mais utilizadas. Como não existe consenso na concentração ou momento de administração da salina, a comparação entre os estudos é difícil. Além disso, determinadas concentrações de sódio, particularmente 23,4%, requerem infusão em cateter venoso central, dificultando sobremaneira a logística e reprodutibilidade dos resultados.

Quadro 1 - Concentração de sódio e osmolaridade das diferentes soluções osmóticas utilizadas para redução de PIC

Solução	Concentração de Sódio (mEq/L)	Osmolaridade (mOsm/L)
Ringer lactato	130	275
NaCl 0,009	154	308
NaCl 0,02	242	684
NaCl 0,03	513	1062
Manitol 20%	n/a	1098
Manitol 25%	n/a	1375
NaCl 0,075	1283	2566
NaCl 0,234	4004	8008

O uso de infusões contínuas de solução salina hipertônica foi investigado como alternativa ao manitol para reduzir edema cerebral, especialmente em TCE e pós-operatório. Os resultados observados em TCE não foram reproduzidos em pacientes com isquemia ou hemorragia espontânea, sugerindo um efeito benéfico maior sobre o edema vasogênico

do que o citotóxico. O benefício real desta modalidade de administração é bastante questionável. Froelich *et al.* (2009) compararam retrospectivamente pacientes com lesões neurológicas diversas, dos quais 107 receberam infusões contínuas de NaCl 3%, enquanto 80 receberam solução salina normal. A infusão contínua hipertônica não foi elevou o risco de trombose venosa profunda, infecção ou insuficiência renal. Já Qureshi *et al.* (1999) observaram que infusões contínuas de salina hipertônica (2% ou 3%) além de não diminuírem a necessidade de intervenções para edema cerebral, elevaram mortalidade intra-hospitalar. Esses achados levam os autores a recomendar a administração em bolus ao invés de contínua.

Salina também parece aumentar os níveis de oxigenação do tecido cerebral (PtiO₂) e melhorar a hemodinâmica (PPC e débito cardíaco) quando usado como terapia de Nível II após manitol no tratamento de HIC. O manitol não tinha efeito no PtiO₂ neste estudo (Oddo *et al.*, 2009). Novamente, esses resultados devem ser interpretados com cautela já que doses equi-osmolares de cada agente não foram utilizadas. O grupo salina recebeu uma carga osmolar maior (250 mL de solução salina a 7,5% *versus* 0,75 g/kg de manitol a 25%).

Existe um número limitado de estudos comparando a eficácia de manitol e salina hipertônica na redução da PIC. Vialet *et al.* (2003) examinaram prospectivamente uma série de pacientes com TCE e HIC, comparando solução salina a 7,5% e manitol a 20%. Os autores descobriram que sua coorte de pacientes apresentou menos episódios de elevação de PIC de curta duração com 2 mL/kg de 7,5% de solução salina em comparação

com 2 mL/kg de 20% manitol. Além disso, episódios de elevação de PIC que necessitaram drenagem ventricular externa e volume total de LCR drenado foram menores no grupo que recebeu salina. No entanto, é fundamental assegurar que as cargas osmolares sejam equivalentes para efeito de comparação. No estudo de Vialet *et al.* (2003), o grupo manitol recebeu uma carga osmolar muito menor, potencialmente conduzindo ao melhor resultado no grupo que recebeu salina. Francony *et al.* (2008) compararam a eficácia de uma única infusão equiosmolar de 20% de manitol com NaCl 7,45% para a redução da PIC num grupo de pacientes com lesões neurológicas. Eles descobriram que ambos os agentes foram igualmente eficazes na redução da PIC. Contudo, apenas o manitol elevou a PPC e velocidades de FSC. Com base nesses resultados, os autores recomendam manitol como agente de primeira linha em pacientes com baixa perfusão cerebral, e considerar salina hipertônica em pacientes com hipovolemia ou hiponatremia. Os autores fazem uma ressalva importante na escolha do manitol: atenção à volemia do paciente. Este ponto pode ser um potencial fator de confusão em estudos comparando manitol e salina. Kerwin *et al.* (2009) analisaram retrospectivamente 22 pacientes com TCE que receberam manitol (15 g a 75 g) ou 30 mL de NaCl 23,4% para controle de PIC > 20 sustentada por mais de 5 minutos. Os pesquisadores observaram queda de PIC maior no grupo que recebeu solução salina em comparação com aquele que recebeu manitol. Infelizmente, os autores não explicam como a dose aplicada de manitol foi determinada, isto é, um protocolo baseado no peso, o que limita a análise e comparação dos resultados.

Concluindo, a infusão em bolus para ambos manitol e solução salina hipertônica apresenta maior eficácia quando compara à infusão contínua, pois reduz o tempo de adaptação para que um ponto de equilíbrio osmótico seja atingido. Uma vez que os compartimentos intra e extracelular cheguem a esse equilíbrio, não é mais possível extrair água deles.

Há também evidência de que solução salina hipertônica pode melhorar biomarcadores. Baker *et al.* (2009) mediram os níveis de S100B, Neuron-específica enolase (NSE), e mielina proteína básica em pacientes com TCE grave recebendo soro fisiológico ou NaCl 7,5% com 6% de dextran. Níveis mais baixos desses biomarcadores foram encontrados no grupo que recebeu salina hipertônica enquanto os níveis mais elevados foram vistos em pacientes que foram à óbito. A ligação entre estes biomarcadores e o benefício de sobrevivência ainda não foi definitivamente demonstrado.

4 MÉTODOS

Todos os experimentos foram executados de acordo com o protocolo previamente aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e com os princípios éticos para o uso de animais de laboratório adotados por esta instituição (CEUA 081/14) (Anexo A).

Foram estudados 30 suínos de ambos os sexos, adultos híbridos das raças Landrace, Duroc e Pietrain. Os animais selecionados apresentaram de cerca de 60 dias de vida, entre 18 kg e 22 kg de peso corporal e Hb entre 8,5 e 12,0 g/dL. Foram avaliados sob anestesia geral devidamente assistidos com monitoração ventilatória e hemodinâmica.

4.1 Preparação do Animal: Anestesia e Monitorização

Os suínos foram submetidos a 12 horas de jejum com livre acesso à água, até 1 hora antes do experimento.

A técnica anestésica empregada em todos os animais constou da administração de Quetamina (Ketamin-S[®], Cristália) na dose de 5 mg/kg e Midazolan (Dormire[®], Cristália) na dose de 0,25 mg/kg, ambos colocados em mesma seringa e administrados pela via intramuscular, como medicação pré-anestésica. Decorridos 15 minutos a veia marginal da orelha foi cateterizada com cateter vascular de calibre 20 ou 22 (BD Insytetm). Uma vez estabelecido

o acesso venoso, realizou-se a indução anestésica, com aplicação de propofol (Provine® 1% - Cláris) na dose de 5 mg/kg, associado a um volume inicial de 20 mL/Kg de solução fisiológica (NaCl 0,9%) para compensar a perda volêmica relativa ao jejum. Os animais foram entubados com sonda endotraqueal de diâmetro 6 (Portex®), sendo a manutenção anestésica feita com propofol (Provine® 1% - Cláris) na dose de 3mg/kg/h e a analgesia foi mantida com fentanil (Fentanest® - Cristália), por uma dose inicial de 5 µg/kg seguida de infusão contínua de 0,4 µg/kg/min por via intra venosa (IV).

Após entubação endotraqueal os animais foram submetidos à ventilação mecânica controlada ciclada a volume (Ventilador Dixtal® 5010), com volume corrente (VC) de 10 mL/Kg, fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 0,50 e pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH₂O. Os parâmetros ventilatórios foram ajustados para manter a PaCO₂ entre 35 mmHg e 45 mmHg, a PaO₂ entre 100 mmHg - 150 mmHg e o pH entre 7,35-7,45. Para avaliar a adequação da ventilação foram mensurados continuamente tanto a pressão final de dióxido de carbono expirado (EtCO₂), quanto a saturação periférica da hemoglobina por meio de oximetria de pulso (SpO₂). A artéria femoral direita foi cateterizada para monitoração da pressão arterial média invasiva. Foi realizada gasometria arterial com amostras (0,3 mL) no início do procedimento a fim de se estabelecer os parâmetros ventilatórios e após intervenções para avaliar manutenção dos parâmetros fisiológicos. Ao total, foram realizadas quatro a cinco coletas de gasometria arterial durante o procedimento.

Durante a instrumentação os animais receberam fluidoterapia de suporte com solução fisiológica (NaCl 0,9%) de 5 mL/kg/hora. Os dados hemodinâmicos foram coletados pelo monitor multiparâmetros (Monitor Portal DX 2020, Dixtal®, Dixtal Biomédica Ind Com Ltda, Brasil, 2003).

A temperatura central foi mantida entre 37 °C - 38 °C com a utilização de um colchão térmico e soluções de manutenção aquecidas previamente.

4.2 Procedimento Experimental

Foi simulado um processo expansivo intracerebral programado frontal direito. Uma incisão frontotemporal foi realizada na cabeça do animal. Em seguida, foi feita uma trepanação óssea 1 cm lateral a sutura sagital e 1 cm anterior a sutura coronal, no hemicranio direito, por onde foi introduzido o cateter intraparenquimatoso com multisensor (Neurovent-PTO, Raumedic®, Munchberg, Alemanha), que analisa PIC, PtiO₂ e temperatura cerebral, na substância branca do lobo frontal direito, em uma profundidade de aproximadamente 10 mm. Uma segunda trepanação óssea localizada 1 cm lateral a sutura sagital e 1 cm posterior à sutura coronária com diâmetro de 3 mm permitiu a introdução de uma sonda vesical pediátrica 8 french com inclinação de 20 graus lateral e profundidade de 2 cm, com o objetivo de atingir a substância branca subcortical frontal direita (Figura 9). A infusão do balão foi controlada com a bomba de infusão (B Braum®), para infusão em 15 minutos. Este sistema de fluidos foi previamente testado antes da sua instalação definitiva. Foi ainda realizada uma trepanação temporal anterior para possibilitar realização de ultrassonografia duplex cerebral. A solução

salina utilizada no experimento foi uma solução de NaCl a 3%, e o cálculo para infusão foi 5,3 mL/kg em 10 minutos.

Figura 9 - Acesso cirúrgico em animal sob anestesia geral

O experimento foi composto por três grupos randomizados: 4 mL, 4 mL + 3 mL e 7 mL. Cada grupo foi composto por 10 animais para simulação de hematoma intracerebral, tratamento clínico com solução salina e cirurgia. Em todos os grupos na primeira hora foram calibrados os parâmetros normais: PtiO₂ atmosférica (150 mmHg), temperatura do meio ambiente. A PIC foi calibrada após instalação do sistema de monitoração. A instalação do sistema de imediato revelou a PtiO₂ e temperatura cerebral e então foi processada a calibração da PIC. Foram medidos também os diâmetros das bainhas dos nervos ópticos esquerdo (NOE) e direito (NOD), sua média (NO médio), temperatura corporal, parâmetros hemodinâmicos sistêmicos como frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM); parâmetros ventilatórios, como saturação de O₂ (SO₂), dióxido

de carbono expirado (EtCO_2); parâmetros laboratoriais, como hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) e pressão parcial de oxigênio (pO_2). As bainhas dos nervos ópticos foram medidas três vezes a cada momento (Figura 10). A média obtida destas três medidas (NOE, NOD) foi utilizada para análise estatística; NO médio foi calculada a partir da média de NOE e NOD.

Figura 10 - UBNO de animal do experimento antes (basal) e após insuflação de balão 7 mL (balão 1); A: distância da papila; B: medida da bainha

No grupo 4 mL (10 suínos), na 2ª hora foi simulado um HIC com volume de 4 mL e novamente analisados todos os parâmetros. Isso seria equivalente a uma coleção de aproximadamente 80 mL em um humano adulto levando-se em consideração a proporção entre o peso do cérebro do animal de 2 meses e 18 kg (média de 75 g) e o peso do cérebro do adulto normal (1500 g), com uma relação peso cerebral/peso corporal de 5%. A solução salina hipertônica foi infundida 1 hora após o término da insuflação do balão. Após 1 hora do término da infusão de solução salina hipertônica foi realizada uma última intervenção simulando um procedimento cirúrgico: o balão foi desinsuflado.

No grupo 4 mL + 3 mL (10 suínos) foi simulado um HIC com volume inicial de 4 mL e após 30 minutos acrescentou-se 3 mL (utilizando da mesma forma a bomba de infusão B Braum®, para infusão em 15 minutos) simulando uma reexpansão e gerando um volume final de 7 mL. Isto seria equivalente a um volume de aproximadamente 140 mL em um humano adulto. A solução salina hipertônica também foi infundida 1 hora após o término da insuflação inicial (30 minutos após o término da última insuflação do balão). Após 1 hora do término da infusão de solução salina hipertônica o balão foi desinsuflado simulando um procedimento cirúrgico.

No grupo 7 mL (10 suínos) simulou-se um HIC com volume de 7 mL, equivalente a um volume de aproximadamente 140 mL em um humano adulto. A solução salina hipertônica foi infundida 1 hora após o término da insuflação do balão. Após 1 hora do término da infusão de solução salina hipertônica o balão foi desinsuflado simulando um procedimento cirúrgico.

As Figuras 11, 12 e 13 mostram um corte coronal de encéfalo de um dos animais do experimento demonstrando o balão insuflado, esvaziado e sem a sonda.

Figura 11 - Lobo frontal de animal com sonda vesical 8 fr insuflada

Figura 12 - Lobo frontal de animal com sonda vesical 8 fr desinsuflada

Figura 13 - Lobo frontal de animal após desinsuflação e remoção de sonda vesical 8 fr; em destaque local de inserção do balão

Os momentos de obtenção de medidas de NOD e NOE foram determinados obedecendo dois critérios: intervalo máximo de 30 minutos entre cada momento e realização de medida imediatamente após alguma intervenção que se julgou poder interferir na PIC (insuflação e desinsuflação de balão, infusão de solução salina). Em todos os grupos foi realizada uma última medida 30 minutos após a desinsuflação do balão.

A Figura 14 detalha os momentos do experimento em que se foi realizada medida de NOD e NOE, bem como o volume insuflado no balão.

Figura 14 - Volume insuflado vs. momento do experimento: mostra o volume insuflado no balão a cada momento do experimento em cada grupo

Figura 15 - Posicionamento do cateter intraparenquimatoso com multisensor Neurovent-PTO, sonda vesical pediátrica 8 fr e transdutor ultrassom LOGIQ Book XP

Durante o experimento foi realizada uma monitoração neurológica multiparâmetros por meio parâmetros clínicos (pupilas), pressão arterial média invasiva (PAM), cateter de pressão intracraniana tecidual cerebral (PIC); oximetria cerebral direta (PTiO₂), velocidade de fluxo cerebral sistólico, diastólico e médio, índice de pulsatilidade cerebral e os valores da espessura da bainha do nervo óptico nos dois olhos do animal foram obtidos antes e após todas as intervenções realizadas nos animais pela técnica de ultrassonografia com duplex, utilizando transdutor setorial 4 mHz - 8 mHz (Figura 15). Os valores da bainha de nervo óptico foram aferidos em intervalos de no máximo 30 minutos (Figura 14) durante todo o experimento e suas diferentes fases para posterior comparação com os valores aferidos pelo cateter de PIC parenquimatosa e oximetria.

A avaliação sonográfica foi realizada a partir de aferição na pálpebra superior a partir de uma abordagem ligeiramente anterolateral - medial do globo ocular do animal.

O plano de imagem foi escolhido para conseguir a melhor imagem longitudinal do nervo óptico para as medições do diâmetro da secção transversal. Um sistema LOGIQ Book XP ultrassom portátil (GE Healthcare, Milwaukee, WI) foi utilizado para este estudo, e as opções de seleção do transdutor foram a partir de um de dois de transdutores de alta frequência a 10 MHz matriz linear. As imagens foram adquiridas digitalmente e armazenado no disco rígido do sistema. Imagens fixas com estrutura foram obtidas para cada intervenção realizada. A mesma sonda foi utilizada durante todo experimento. O ultrassom foi realizado em ambos os olhos de cada animal por operador cego para os grupos de pesquisa, intervenções realizadas e valores obtidos pelo cateter intraparenquimatoso, com o alarme do monitor desligado e seus valores com acesso único e exclusivo por um pesquisador responsável por anotar os dados. Pelo fato do processo de mensuração do nervo óptico resultar em uma esperada, porém pequena variação, cada olho de cada animal foi mensurado três vezes. Por conta disso, estimou-se a média das três mensurações como adequada medida-resumo de cada olho (NOD e NOE) para fins de análise estatística.

4.3 Eutanásia e Descarte dos Animais

Após o período de coleta de dados e posteriormente ao término do experimento, os animais receberam overdose de anestésico propofol e fentanil, sacrificados com a administração de 20 mL de solução de cloreto de potássio a 19,1%, por via endovenosa.

Os animais foram acondicionados em sacos plásticos branco leitosos, com o logotipo “risco biológico”, identificados com etiquetas onde constavam a origem e o conteúdo, bem como o responsável; colocados em um carro cuba com tampa para transporte até o “container” de coleta hospitalar destinado à incineração.

4.4 Análise Estatística

Os pesos dos animais foram descritos de acordo com grupos com uso de médias e desvios padrões e comparados os grupos com uso de análise de variâncias (Neter *et al.*, 1996), os sexos dos porcos foram descritos de acordo com grupos e verificada a associação com uso do teste da razão de verossimilhanças (Kirkwood e Sterne, 2006).

Os parâmetros avaliados foram descritos de acordo com grupos e momentos de avaliação com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparados entre os grupos e momentos com uso de equações de estimação generalizadas com distribuição marginal normal e função de ligação identidade (McCullagh e Nelder, 1989) com matriz de correlações permutável entre os momentos de avaliação. Apenas para PtiO₂ foram utilizadas distribuição marginal gama, devido a assimetria de

distribuição dos valores. As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni (Neter *et al.*, 1996) para verificar onde ocorreram as diferenças entre grupos e momentos de avaliação quando significativas.

Foram estimados os valores da PIC de acordo com a bainha do nervo óptico esquerdo e direito e média de ambas com uso de equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações permutável entre os momentos de avaliação.

Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de perfis médios com os respectivos erros padrões. As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2003 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Os dados sobre PIC intraparenquimatosa, e temperatura cerebral foram obtidos e armazenados em intervalos de 1 minuto pelo monitor (MPR2 logO Raumedic®, Munchberg, Alemanha). Os valores da bainha do nervo óptico foram registrados no sistema de ultrassom e em programa de planilha eletrônica (Microsoft Excel 2007, Microsoft Corp., Redmond, Estados Unidos da América). Um Software de Estatística (SPSS 20.0; SPSS, Inc., Chicago, Estados Unidos da América) foi utilizado para gerar a curva de correlação linear entre os parâmetros estudados.

4.5 Aspectos Éticos

Este estudo foi realizado seguindo diretrizes estabelecidas na Lei nº 11.794/08, que regula os procedimentos para uso científico de animais no Brasil. O estudo foi submetido ao Comitê de ética em pesquisas envolvendo animais para aprovação prévia, assim como a reunião do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ressalta-se que em nenhuma etapa da experimentação os animais foram submetidos a condições de sofrimento ou dor. No fim de cada experimento, os animais foram sacrificados com uma dose intravenosa de propofol (20 mg/kg) e de fentanil (10 mg/kg), seguida de 40 mL de solução 19,1% de cloreto de potássio. Após o experimento, os animais foram colocados em sacos de plástico de biotério, com rótulos que identificam claramente a origem, conteúdo e o pesquisador responsável. Eles foram, em seguida, transportados para serem incinerados.

5 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que os grupos foram estatisticamente semelhantes quanto ao peso médio e ao sexo dos animais, excluindo assim erro de seleção da amostra.

Tabela 1 - Descrição dos grupos de animais de acordo com peso e sexo

Variável	Grupo			p
	Insuflação 4 mL (N = 10)	Insuflação 7 mL (N = 10)	Insuflação 4 mL + 3 mL (N = 10)	
Peso (kg)	19 ± 0,8	19,6 ± 1,4	19,4 ± 0,9	0,489
Sexo (masculino)	5 (50)	6 (60)	6 (60)	0,873*

ANOVA; * Teste da razão de verossimilhanças.

Valores basais de PIC ($p > 0,999$), PAM ($p > 0,999$), PAS ($p > 0,999$), PAD ($p > 0,999$), FC ($p > 0,999$) e Saturação de O₂ ($p > 0,999$) também foram semelhantes entre os grupos do presente estudo conforme Tabelas 2, 3, 4 e 5.

Tabela 2 - Comparações de valores de PA dos diferentes grupos no momento basal

PAS						
Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-8,60	11,84	1	> 0,999	-53,64	36,44
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-6,50	11,84	1	> 0,999	-51,54	38,54
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	2,10	11,84	1	> 0,999	-42,94	47,14
PAD						
Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-5,60	8,90	1	> 0,999	-39,47	28,27
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-5,20	8,90	1	> 0,999	-39,07	28,67
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	0,40	8,90	1	> 0,999	-33,47	34,27
PAM						
Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-5,90	9,58	1	> 0,999	-42,34	30,54
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-5,30	9,58	1	> 0,999	-41,74	31,14
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	0,60	9,58	1	> 0,999	-35,84	37,04

Comparações múltiplas de Bonferroni.

PAS: PA sistólica; PAD: PA diastólica; PAM: PA média.

Tabela 3 - Comparações de valores de FC dos diferentes grupos no momento basal

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-2,30	16,15	1	> 0,999	-63,71	59,11
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-1,40	16,15	1	> 0,999	-62,81	60,01
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	0,90	16,15	1	> 0,999	-60,51	62,31

Comparações múltiplas de Bonferroni.

Tabela 4 - Comparações de valores de saturação de O₂ dos diferentes grupos no momento basal

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,09	1,18	1	> 0,999	-4,59	4,42
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,39	1,18	1	> 0,999	-4,89	4,12
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,30	1,15	1	> 0,999	-4,68	4,08

Comparações múltiplas de Bonferroni.

Tabela 5 - Comparações de valores de PIC dos diferentes grupos no momento basal

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,89	5,92	1	> 0,999	-23,41	21,63
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-1,48	5,92	1	> 0,999	-24,00	21,04
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,59	5,92	1	> 0,999	-23,11	21,93

Comparações múltiplas de Bonferroni.

5.1 Resultados da PIC

A Tabela 6 mostra que o comportamento médio da PIC dos grupos foi estatisticamente diferente ao longo dos momentos estudados.

Tabela 6 - Valores de PIC de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas

Variável/Momento	Grupo			p Grupo	p Momento	p Interação
	Insuflação 4 mL	Insuflação 7 mL	Insuflação 4 mL + 3 mL			
PIC				< 0,001	< 0,001	< 0,001
Basal						
média ± DP	5,2 ± 3,8	6,1 ± 4,7	6,7 ± 3,2			
mediana (mín.; máx.)	4,2 (0,1; 12)	4,8 (1,1; 13,7)	6,8 (1,4; 11,8)			
Balão 1						
média ± DP	17 ± 10,6	47,4 ± 28,9	25,4 ± 17,6			
mediana (mín.; máx.)	12,8 (4,2; 32)	43,8 (9,1; 108,4)	23,2 (4,8; 48,2)			
Balão 2						
média ± DP	13,8 ± 10	27,5 ± 9,3	63,8 ± 23,7			
mediana (mín.; máx.)	10,7 (2,6; 32)	29,5 (5,3; 36,8)	66,9 (31,1; 97,3)			
Pré-salina						
média ± DP	12,7 ± 10,3	27,6 ± 11,2	50,6 ± 20,9			
mediana (mín.; máx.)	8,5 (2,3; 32,6)	26,7 (7,6; 46,4)	49 (18,1; 78,1)			
Salina						
média ± DP	10,9 ± 8,1	26,7 ± 14,8	55,9 ± 19,5			
mediana (mín.; máx.)	9,3 (2,1; 25,5)	22,6 (7,3; 53,1)	50,4 (35,1; 86,4)			
Pós-salina						
média ± DP	10,5 ± 8,2	26,8 ± 14,2	48,1 ± 11,2			
mediana (mín.; máx.)	8,6 (3; 26)	23,7 (12; 58)	49,8 (36; 65)			
Pré-intervenção						
média ± DP	12,2 ± 8,5	27,4 ± 16	44,2 ± 9,1			
mediana (mín.; máx.)	10,5 (3,2; 28,4)	23 (12,2; 58,3)	48 (27,6; 54,4)			
Intervenção						
média ± DP	4,04 ± 5,85	4,42 ± 3,82	7,34 ± 5,89			
mediana (mín.; máx.)	2,4 (-4,6; 14,2)	4,7 (-2,9; 8,7)	6,25 (1,9; 19,9)			
Pós-intervenção						
média ± DP	7,23 ± 9,24	14,25 ± 11,47	21,31 ± 13,52			
mediana (mín.; máx.)	5,1 (-4; 26,5)	11,35 (-0,7; 36,9)	18,7 (4,9; 39,3)			

EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade.

O Gráfico 1 mostra o comportamento médio da PIC dos diferentes grupos durante os experimentos. Apesar de volumes de insuflação finais similares (7 mL), os grupos 4 mL + 3 mL e 7 mL apresentaram comportamentos diferentes da PIC. O grupo 4 mL + 3 mL apresentou valores médios superiores de PIC a partir do momento balão 2, quando atingiu 7 mL de insuflação. Isto sugere que ressangramento é um evento deletério para a complacência cerebral, independente do volume final. Isto poderia explicar eventuais diferenças de evolução entre pacientes com hematomas intracranianos semelhantes em volume e localização no momento da primeira avaliação.

Gráfico 1 - Valores médios e respectivos erros padrões da PIC de acordo com grupos

A Tabela 7 mostra que a PIC não apresentou variação significativa entre nenhum dos momentos de avaliação no grupo 4 mL. Isto sugere que o volume 4 mL é compensado por mecanismos de complacência do animal, pois não tem repercussão significativa sobre a PIC.

Tabela 7 - Comparações de valores de PIC do grupo 4 mL em diferentes momentos

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-11,78	4,76	1	> 0,999	-29,89	6,33
basal - balão 2	-8,60	4,76	1	> 0,999	-26,71	9,51
basal - pré-salina	-7,59	4,90	1	> 0,999	-26,25	11,06
basal - salina	-5,69	4,76	1	> 0,999	-23,80	12,42
basal - pós-salina	-5,33	4,76	1	> 0,999	-23,44	12,78
basal - pré-intervenção	-7,03	4,76	1	> 0,999	-25,14	11,08
basal - intervenção	1,14	4,76	1	> 0,999	-16,97	19,25
basal - pós-intervenção	-1,65	4,90	1	> 0,999	-20,31	17,00
balão 1 - balão 2	3,18	4,76	1	> 0,999	-14,93	21,29
balão 1 - pré-salina	4,19	4,90	1	> 0,999	-14,47	22,84
balão 1 - salina	6,09	4,76	1	> 0,999	-12,02	24,20
balão 1 - pós-salina	6,45	4,76	1	> 0,999	-11,66	24,56
balão 1 - pré-intervenção	4,75	4,76	1	> 0,999	-13,36	22,86
balão 1 - intervenção	12,92	4,76	1	> 0,999	-5,19	31,03
balão 1 - pós-intervenção	10,13	4,90	1	> 0,999	-8,53	28,78
balão 2 - pré-salina	1,01	4,90	1	> 0,999	-17,65	19,66
balão 2 - salina	2,91	4,76	1	> 0,999	-15,20	21,02
balão 2 - pós-salina	3,27	4,76	1	> 0,999	-14,84	21,38
balão 2 - pré-intervenção	1,57	4,76	1	> 0,999	-16,54	19,68
balão 2 - intervenção	9,74	4,76	1	> 0,999	-8,37	27,85
balão 2 - pós-intervenção	6,95	4,90	1	> 0,999	-11,71	25,60
pré-salina - salina	1,90	4,90	1	> 0,999	-16,75	20,56
pré-salina - pós-salina	2,26	4,90	1	> 0,999	-16,39	20,92
pré-salina - pré-intervenção	0,56	4,90	1	> 0,999	-18,09	19,22
pré-salina - intervenção	8,73	4,90	1	> 0,999	-9,92	27,39
pré-salina - pós-intervenção	5,94	5,05	1	> 0,999	-13,26	25,13
salina - pós-salina	0,36	4,76	1	> 0,999	-17,75	18,47
salina - pré-intervenção	-1,34	4,76	1	> 0,999	-19,45	16,77
salina - intervenção	6,83	4,76	1	> 0,999	-11,28	24,94
salina - pós-intervenção	4,04	4,90	1	> 0,999	-14,62	22,69
pós-salina - pré-intervenção	-1,70	4,76	1	> 0,999	-19,81	16,41
pós-salina - intervenção	6,47	4,76	1	> 0,999	-11,64	24,58
pós-salina - pós-intervenção	3,68	4,90	1	> 0,999	-14,98	22,33
pré-intervenção - intervenção	8,17	4,76	1	> 0,999	-9,94	26,28
pré-intervenção - pós-intervenção	5,38	4,90	1	> 0,999	-13,28	24,03
intervenção - pós-intervenção	-2,79	4,90	1	> 0,999	-21,45	15,86

No grupo 4 mL + 3 mL a PIC apresentou elevação significativa ($p = 0,029$) em relação ao basal a partir da primeira insuflação de 4 mL. Isto diferiu do observado do grupo 4 mL, em que a PIC não apresentou elevação estatística significativa em nenhum momento do experimento com igual volume. O incremento no valor de PIC persistiu até o momento pré-intervenção ($p < 0,001$), voltando aos valores basais após desinsuflação do balão e se mantendo até o fim dos experimentos nos momentos intervenção e pós-intervenção ($p > 0,999$) (Tabela 8).

Estes resultados mostram que o modelo simulando sangramento e ressangramento obteve quadro compatível com HIC e solução salina não influenciou significativamente na PIC, ao contrário da intervenção que simula cirurgia.

Tabela 8 - Comparações de valores de PIC do grupo 4 mL + 3 mL em diferentes momentos

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-18,74	4,76	1	0,029	-36,85	-0,63
basal - balão 2	-57,18	4,76	1	< 0,001	-75,29	-39,07
basal - pré-salina	-43,89	4,92	1	< 0,001	-62,59	-25,18
basal - salina	-47,36	5,10	1	< 0,001	-66,77	-27,96
basal - pós-salina	-39,61	5,10	1	< 0,001	-59,01	-20,20
basal - pré-intervenção	-36,89	5,32	1	< 0,001	-57,11	-16,67
basal - intervenção	1,15	5,10	1	> 0,999	-18,25	20,56
basal - pós-intervenção	-12,82	5,10	1	> 0,999	-32,23	6,58
balão 1 - balão 2	-38,44	4,76	1	< 0,001	-56,55	-20,33
balão 1 - pré-salina	-25,15	4,92	1	< 0,001	-43,85	-6,44
balão 1 - salina	-28,62	5,10	1	< 0,001	-48,03	-9,22
balão 1 - pós-salina	-20,87	5,10	1	0,015	-40,27	-1,46
balão 1 - pré-intervenção	-18,15	5,32	1	0,225	-38,37	2,07
balão 1 - intervenção	19,89	5,10	1	0,034	0,49	39,30
balão 1 - pós-intervenção	5,92	5,10	1	> 0,999	-13,49	25,32
balão 2 - pré-salina	13,30	4,92	1	> 0,999	-5,41	32,00
balão 2 - salina	9,82	5,10	1	> 0,999	-9,59	29,22
balão 2 - pós-salina	17,57	5,10	1	0,201	-1,83	36,98
balão 2 - pré-intervenção	20,29	5,32	1	0,047	0,07	40,51
balão 2 - intervenção	58,33	5,10	1	< 0,001	38,93	77,74
balão 2 - pós-intervenção	44,36	5,10	1	< 0,001	24,95	63,76
pré-salina - salina	-3,48	5,20	1	> 0,999	-23,25	16,30
pré-salina - pós-salina	4,28	5,20	1	> 0,999	-15,50	24,05
pré-salina - pré-intervenção	7,00	5,41	1	> 0,999	-13,58	27,57
pré-salina - intervenção	45,04	5,20	1	< 0,001	25,26	64,81
pré-salina - pós-intervenção	31,06	5,20	1	< 0,001	11,29	50,84
salina - pós-salina	7,75	5,32	1	> 0,999	-12,49	28,00
salina - pré-intervenção	10,47	5,53	1	> 0,999	-10,55	31,50
salina - intervenção	48,51	5,32	1	< 0,001	28,27	68,76
salina - pós-intervenção	34,54	5,32	1	< 0,001	14,29	54,78
pós-salina - pré-intervenção	2,72	5,53	1	> 0,999	-18,31	23,75
pós-salina - intervenção	40,76	5,32	1	< 0,001	20,52	61,01
pós-salina - pós-intervenção	26,79	5,32	1	< 0,001	6,54	47,03
pré-intervenção - intervenção	38,04	5,53	1	< 0,001	17,01	59,07
pré-intervenção - pós-intervenção	24,06	5,53	1	0,005	3,04	45,09
intervenção - pós-intervenção	-13,98	5,32	1	> 0,999	-34,22	6,27

No grupo 7 mL os achados foram coerentes com os anteriores. A PIC apresentou elevação em relação ao basal após a insuflação de 7 mL no momento balão 1 ($p < 0,001$) e se manteve até o momento pré-intervenção ($p = 0,003$). A partir do momento intervenção retornou aos valores basais até o fim dos experimentos ($p > 0,999$) (Tabela 9).

Novamente solução salina não influenciou significativamente na PIC, ao contrário do esvaziamento do balão.

Tabela 9 - Comparações de valores de PIC do grupo 7 mL em diferentes momentos

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-41,31	4,76	1	< 0,001	-59,42	-23,20
basal - balão 2	-21,42	4,76	1	0,002	-39,53	-3,31
basal - pré-salina	-21,55	4,76	1	0,002	-39,66	-3,44
basal - salina	-20,61	4,76	1	0,005	-38,72	-2,50
basal - pós-salina	-20,77	4,76	1	0,005	-38,88	-2,66
basal - pré-intervenção	-21,29	4,76	1	0,003	-39,40	-3,18
basal - intervenção	2,36	4,91	1	> 0,999	-16,30	21,02
basal - pós-intervenção	-7,33	5,08	1	> 0,999	-26,65	11,99
balão 1 - balão 2	19,89	4,76	1	0,010	1,78	38,00
balão 1 - pré-salina	19,76	4,76	1	0,012	1,65	37,87
balão 1 - salina	20,70	4,76	1	0,005	2,59	38,81
balão 1 - pós-salina	20,54	4,76	1	0,006	2,43	38,65
balão 1 - pré-intervenção	20,02	4,76	1	0,009	1,91	38,13
balão 1 - intervenção	43,67	4,91	1	< 0,001	25,01	62,33
balão 1 - pós-intervenção	33,98	5,08	1	< 0,001	14,66	53,30
balão 2 - pré-salina	-0,13	4,76	1	> 0,999	-18,24	17,98
balão 2 - salina	0,81	4,76	1	> 0,999	-17,30	18,92
balão 2 - pós-salina	0,65	4,76	1	> 0,999	-17,46	18,76
balão 2 - pré-intervenção	0,13	4,76	1	> 0,999	-17,98	18,24
balão 2 - intervenção	23,78	4,91	1	< 0,001	5,12	42,44
balão 2 - pós-intervenção	14,09	5,08	1	> 0,999	-5,23	33,41
pré-salina - salina	0,94	4,76	1	> 0,999	-17,17	19,05
pré-salina - pós-salina	0,78	4,76	1	> 0,999	-17,33	18,89
pré-salina - pré-intervenção	0,26	4,76	1	> 0,999	-17,85	18,37
pré-salina - intervenção	23,91	4,91	1	< 0,001	5,25	42,57
pré-salina - pós-intervenção	14,22	5,08	1	> 0,999	-5,10	33,54
salina - pós-salina	-0,16	4,76	1	> 0,999	-18,27	17,95
salina - pré-intervenção	-0,68	4,76	1	> 0,999	-18,79	17,43
salina - intervenção	22,97	4,91	1	0,001	4,31	41,63
salina - pós-intervenção	13,28	5,08	1	> 0,999	-6,04	32,60
pós-salina - pré-intervenção	-0,52	4,76	1	> 0,999	-18,63	17,59
pós-salina - intervenção	23,13	4,91	1	0,001	4,47	41,79
pós-salina - pós-intervenção	13,44	5,08	1	> 0,999	-5,88	32,76
pré-intervenção - intervenção	23,65	4,91	1	0,001	4,99	42,31
pré-intervenção - pós-intervenção	13,96	5,08	1	> 0,999	-5,36	33,28
intervenção - pós-intervenção	-9,69	5,19	1	> 0,999	-29,42	10,04

A Tabela 10 mostra valores de PIC no momento basal sem diferença estatística significativa. No grupo 4 mL + 3 mL os valores de PIC foram superiores ao grupo 4 mL do momento balão 2 até o momento pré-intervenção ($p < 0,001$). Os valores de PIC do grupo 4 mL + 3 mL também superaram os do grupo 7 mL nos momentos balão 2 ($p < 0,001$) e salina ($p = 0,004$). Por fim, os valores de PIC do grupo 7 mL superaram o grupo 4 mL somente no momento balão 1 ($p < 0,001$).

Tabela 10 - Comparações de valores de PIC dos diferentes grupos em cada momento

Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
basal	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,89	5,92	1	$> 0,999$	-23,41	21,63
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-1,48	5,92	1	$> 0,999$	-24,00	21,04
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,59	5,92	1	$> 0,999$	-23,11	21,93
balão 1	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-30,42	5,92	1	$< 0,001$	-52,94	-7,90
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-8,44	5,92	1	$> 0,999$	-30,96	14,08
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	21,98	5,92	1	0,072	-0,54	44,50
balão 2	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-13,71	5,92	1	$> 0,999$	-36,23	8,81
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-50,06	5,92	1	$< 0,001$	-72,58	-27,54
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-36,35	5,92	1	$< 0,001$	-58,87	-13,83
pré-salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-14,85	6,04	1	$> 0,999$	-37,81	8,11
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-37,77	6,16	1	$< 0,001$	-61,21	-14,34
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-22,93	6,05	1	0,053	-45,93	0,08
salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-15,81	5,92	1	$> 0,999$	-38,33	6,71
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-43,15	6,20	1	$< 0,001$	-66,73	-19,58
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-27,34	6,20	1	0,004	-50,92	-3,77
pós-salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-16,33	5,92	1	$> 0,999$	-38,85	6,19
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-35,76	6,20	1	$< 0,001$	-59,33	-12,19
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-19,43	6,20	1	0,603	-43,00	4,15
pré-intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-15,15	5,92	1	$> 0,999$	-37,67	7,37
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-31,34	6,37	1	$< 0,001$	-55,59	-7,09
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-16,19	6,37	1	$> 0,999$	-40,44	8,06
intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	0,33	6,04	1	$> 0,999$	-22,64	23,29
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-1,47	6,20	1	$> 0,999$	-25,04	22,11
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-1,80	6,31	1	$> 0,999$	-25,80	22,20
pós-intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-6,57	6,29	1	$> 0,999$	-30,49	17,36
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-12,65	6,31	1	$> 0,999$	-36,65	11,35
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-6,08	6,45	1	$> 0,999$	-30,60	18,44

Comparações múltiplas de Bonferroni

Os resultados das Tabelas 6 e 10 confirmam que o volume 7 mL é superior a 4 mL para gerar HIC neste modelo experimental. Além disso, o ressangramento (simulado no grupo 4 mL + 3 mL) é um fator de piora da HIC, levando a valores maiores de PIC em coleções de mesmo volume e localização.

Também se pode observar que salina não influenciou em nenhum momento os valores de PIC, que se manteve estável, sem variações estatísticas significantes, desde o momento pré-salina até o pré-intervenção em todos os grupos (Tabelas 7, 8 e 9).

Por outro lado, esvaziamento do balão, que simula cirurgia, foi o único método efetivo de tratamento de HIC, reduzindo os valores de PIC nos grupos 4 mL + 3 mL e 7 mL nos momentos intervenção comparados aos momentos pré-intervenção ($p < 0,001$) (Tabela 8) e ($p = 0,001$) (Tabela 9). Esta redução foi suficiente para reduzir a PIC à patamares observados no momento basal ($p > 0,999$) (Tabelas 8 e 9).

5.2 Resultados da NOE

A Tabela 11 mostra que o comportamento médio de NOE foi estatisticamente diferente entre os grupos ao longo dos momentos de avaliação ($p = 0,016$). Também se observa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,035$) independente do momento de avaliação e entre os momentos ($p < 0,001$), independente do grupo.

Tabela 11 - Valores de bainha de nervo óptico esquerdo (NOE) de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas

Variável/ Momento	Grupo			p Grupo	p Momento	p Interação
	Insuflação 4 mL	Insuflação 7 mL	Insuflação 4 mL + 3 mL			
NOE				0,035	< 0,001	0,016
basal						
média ± DP	0,39 ± 0,04	0,38 ± 0,04	0,41 ± 0,04			
mediana (mín.; máx.)	0,4 (0,32; 0,45)	0,38 (0,34; 0,44)	0,41 (0,36; 0,49)			
balão 1						
média ± DP	0,42 ± 0,04	0,45 ± 0,05	0,43 ± 0,04			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,35; 0,48)	0,44 (0,38; 0,54)	0,43 (0,36; 0,48)			
balão 2						
média ± DP	0,42 ± 0,04	0,46 ± 0,06	0,47 ± 0,04			
mediana (mín.; máx.)	0,43 (0,34; 0,47)	0,45 (0,39; 0,59)	0,47 (0,41; 0,53)			
pré-salina						
média ± DP	0,42 ± 0,03	0,46 ± 0,04	0,46 ± 0,07			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,37; 0,48)	0,45 (0,4; 0,53)	0,45 (0,36; 0,58)			
salina						
média ± DP	0,41 ± 0,04	0,45 ± 0,04	0,47 ± 0,05			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,32; 0,46)	0,45 (0,39; 0,51)	0,47 (0,38; 0,54)			
pós-salina						
média ± DP	0,41 ± 0,03	0,45 ± 0,05	0,48 ± 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,37; 0,46)	0,44 (0,38; 0,51)	0,46 (0,42; 0,57)			
pré-intervenção						
média ± DP	0,41 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,46 ± 0,05			
mediana (mín.; máx.)	0,41 (0,4; 0,4)	0,43 (0,4; 0,5)	0,44 (0,4; 0,5)			
intervenção						
média ± DP	0,4 ± 0,03	0,41 ± 0,04	0,44 ± 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,4 (0,35; 0,45)	0,4 (0,38; 0,47)	0,42 (0,39; 0,54)			
pós- intervenção						
média ± DP	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,04	0,41 ± 0,03			
mediana (mín.; máx.)	0,4 (0,34; 0,44)	0,39 (0,34; 0,46)	0,41 (0,37; 0,45)			

O Gráfico 2 mostra que NOE apresentou comportamento semelhante à PIC ao longo dos experimentos (Gráfico 1), apresentando os maiores valores médios no grupo 4 mL + 3 mL a partir do momento balão 2.

Gráfico 2 - Valores médios e respectivos erros padrões da bainha do nervo óptico esquerdo de acordo com grupos

5.3 Resultados da NOD

A Tabela 12 mostra que NOD apresentou diferença média estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,025$) independente do momento de avaliação e entre os momentos ($p < 0,001$), independente do grupo, porém sem diferença estatística entre os grupos ao longo dos momentos de avaliação ($p = 0,187$).

Tabela 12 - Valores de bainha de nervo óptico direito (NOD) de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas

Variável/ Momento	Grupo			p Grupo	p Momento	p Interação
	Insuflação 4 mL	Insuflação 7 mL	Insuflação 4 mL + 3 mL			
NOE				0,025	< 0,001	0,187
basal						
média $\pm$ DP	0,39 $\pm$ 0,04	0,39 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,04			
mediana (mín.; máx.)	0,39 (0,33; 0,46)	0,39 (0,35; 0,44)	0,4 (0,37; 0,49)			
balão 1						
média $\pm$ DP	0,43 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,03			
mediana (mín.; máx.)	0,44 (0,36; 0,49)	0,45 (0,4; 0,54)	0,43 (0,4; 0,49)			
balão 2						
média $\pm$ DP	0,43 $\pm$ 0,05	0,47 $\pm$ 0,06	0,47 $\pm$ 0,08			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,35; 0,52)	0,45 (0,4; 0,61)	0,49 (0,28; 0,57)			
pré-salina						
média $\pm$ DP	0,44 $\pm$ 0,03	0,47 $\pm$ 0,05	0,47 $\pm$ 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,44 (0,38; 0,48)	0,47 (0,39; 0,53)	0,47 (0,37; 0,56)			
salina						
média $\pm$ DP	0,41 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,05	0,48 $\pm$ 0,05			
mediana (mín.; máx.)	0,41 (0,35; 0,46)	0,45 (0,4; 0,53)	0,49 (0,39; 0,54)			
pós-salina						
média $\pm$ DP	0,42 $\pm$ 0,03	0,45 $\pm$ 0,05	0,49 $\pm$ 0,07			
mediana (mín.; máx.)	0,41 (0,38; 0,48)	0,46 (0,39; 0,51)	0,5 (0,39; 0,57)			
pré-intervenção						
média $\pm$ DP	0,42 $\pm$ 0,03	0,45 $\pm$ 0,04	0,5 $\pm$ 0,08			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,38; 0,46)	0,45 (0,39; 0,5)	0,49 (0,4; 0,62)			
intervenção						
média $\pm$ DP	0,4 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,08			
mediana (mín.; máx.)	0,4 (0,35; 0,46)	0,45 (0,35; 0,5)	0,42 (0,38; 0,57)			
pós- intervenção						
média $\pm$ DP	0,4 $\pm$ 0,02	0,4 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,07			
mediana (mín.; máx.)	0,39 (0,36; 0,43)	0,4 (0,36; 0,44)	0,42 (0,37; 0,6)			

O Gráfico 3 mostra o comportamento dos valores médios de NOD com traçados similares a NOE (Gráfico 2) e PIC (Gráfico 1).

Gráfico 3 - Valores médios e respectivos erros padrões da bainha do nervo óptico direito de acordo com grupos

5.3 Resultados do NO médio

A Tabela 13 mostra que o comportamento médio da média das bainhas do nervo óptico (NO médio) foi estatisticamente diferente entre os grupos ao longo dos momentos de avaliação ($p = 0,049$). Também pode-se observar diferença média estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,021$) independente do momento de avaliação e entre os momentos ($p < 0,001$), independente do grupo.

Igualmente, NO médio apresentou os maiores valores no grupo 4 mL + 3 mL a partir do momento balão 2. O grupo 4 mL apresentou os menores valores médios em todos os momentos.

Tabela 13 - Valores de médios da média da bainha de nervo óptico (NO médio) de acordo com grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas

Variável/ Momento	Grupo			p Grupo	p Momento	p Interação
	Insuflação 4 mL	Insuflação 7 mL	Insuflação 4 mL + 3 mL			
NOE				0,021	< 0,001	0,049
basal						
média ± DP	0,39 ± 0,04	0,39 ± 0,03	0,41 ± 0,04			
mediana (mín.; máx.)	0,39 (0,33; 0,45)	0,38 (0,34; 0,44)	0,4 (0,36; 0,48)			
balão 1						
média ± DP	0,43 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,43 ± 0,03			
mediana (mín.; máx.)	0,43 (0,36; 0,48)	0,45 (0,41; 0,54)	0,43 (0,38; 0,49)			
balão 2						
média ± DP	0,42 ± 0,05	0,47 ± 0,06	0,47 ± 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,43 (0,35; 0,49)	0,46 (0,41; 0,6)	0,48 (0,35; 0,55)			
pré-salina						
média ± DP	0,43 ± 0,03	0,46 ± 0,04	0,47 ± 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,44 (0,38; 0,47)	0,46 (0,4; 0,53)	0,46 (0,37; 0,55)			
salina						
média ± DP	0,41 ± 0,03	0,45 ± 0,04	0,48 ± 0,05			
mediana (mín.; máx.)	0,41 (0,35; 0,45)	0,45 (0,39; 0,51)	0,48 (0,39; 0,54)			
pós-salina						
média ± DP	0,41 ± 0,03	0,45 ± 0,05	0,49 ± 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,42 (0,37; 0,47)	0,45 (0,39; 0,51)	0,49 (0,4; 0,55)			
pré-intervenção						
média ± DP	0,41 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,48 ± 0,06			
mediana (mín.; máx.)	0,41 (0,37; 0,45)	0,43 (0,39; 0,5)	0,49 (0,39; 0,56)			
intervenção						
média ± DP	0,4 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,45 ± 0,07			
mediana (mín.; máx.)	0,39 (0,35; 0,45)	0,42 (0,36; 0,48)	0,42 (0,38; 0,54)			
pós- intervenção						
média ± DP	0,4 ± 0,02	0,4 ± 0,03	0,42 ± 0,05			
mediana (mín.; máx.)	0,39 (0,36; 0,44)	0,39 (0,37; 0,45)	0,42 (0,37; 0,52)			

EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade.

O Gráfico 4 mostra os valores médios de NO médio de acordo com os grupos do estudo com traçados similares a NOD (Gráfico 3), NOE (Gráfico 2) e PIC (Gráfico 1).

Gráfico 4 - Valores médios e respectivos erros padrões da média da bainha do nervo óptico de acordo com grupos

5.4 Comparações da NOE entre múltiplos momentos em cada grupo

A Tabela 14 mostra que no grupo 4 mL NOE, assim como PIC, não apresentou qualquer alteração média entre os momentos de avaliação ($p > 0,05$).

Tabela 14 - NOE: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-0,035	0,013	1	> 0,999	-0,084	0,014
basal - balão 2	-0,030	0,013	1	> 0,999	-0,079	0,019
basal - pré-salina	-0,026	0,013	1	> 0,999	-0,077	0,024
basal - salina	-0,019	0,013	1	> 0,999	-0,068	0,030
basal - pós-salina	-0,024	0,013	1	> 0,999	-0,073	0,025
basal - pré-intervenção	-0,022	0,013	1	> 0,999	-0,071	0,027
basal - intervenção	-0,009	0,013	1	> 0,999	-0,058	0,040
basal - pós-intervenção	-0,008	0,013	1	> 0,999	-0,057	0,041
balão 1 - balão 2	0,005	0,013	1	> 0,999	-0,044	0,054
balão 1 - pré-salina	0,009	0,013	1	> 0,999	-0,041	0,060
balão 1 - salina	0,016	0,013	1	> 0,999	-0,033	0,065
balão 1 - pós-salina	0,012	0,013	1	> 0,999	-0,037	0,061
balão 1 - pré-intervenção	0,013	0,013	1	> 0,999	-0,036	0,062
balão 1 - intervenção	0,027	0,013	1	> 0,999	-0,022	0,076
balão 1 - pós-intervenção	0,027	0,013	1	> 0,999	-0,022	0,076
balão 2 - pré-salina	0,004	0,013	1	> 0,999	-0,046	0,055
balão 2 - salina	0,011	0,013	1	> 0,999	-0,038	0,060
balão 2 - pós-salina	0,007	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,056
balão 2 - pré-intervenção	0,008	0,013	1	> 0,999	-0,041	0,057
balão 2 - intervenção	0,022	0,013	1	> 0,999	-0,027	0,071
balão 2 - pós-intervenção	0,022	0,013	1	> 0,999	-0,027	0,071
pré-salina - salina	0,007	0,013	1	> 0,999	-0,043	0,058
pré-salina - pós-salina	0,003	0,013	1	> 0,999	-0,048	0,053
pré-salina - pré-intervenção	0,004	0,013	1	> 0,999	-0,047	0,054
pré-salina - intervenção	0,018	0,013	1	> 0,999	-0,033	0,068
pré-salina - pós-intervenção	0,018	0,013	1	> 0,999	-0,033	0,068
salina - pós-salina	-0,005	0,013	1	> 0,999	-0,054	0,044
salina - pré-intervenção	-0,003	0,013	1	> 0,999	-0,052	0,046
salina - intervenção	0,010	0,013	1	> 0,999	-0,039	0,059
salina - pós-intervenção	0,011	0,013	1	> 0,999	-0,038	0,060
pós-salina - pré-intervenção	0,001	0,013	1	> 0,999	-0,048	0,050
pós-salina - intervenção	0,015	0,013	1	> 0,999	-0,034	0,064
pós-salina - pós-intervenção	0,015	0,013	1	> 0,999	-0,034	0,064
pré-intervenção - intervenção	0,014	0,013	1	> 0,999	-0,035	0,063
pré-intervenção - pós-intervenção	0,014	0,013	1	> 0,999	-0,035	0,063
intervenção - pós-intervenção	0,000	0,013	1	> 0,999	-0,049	0,049

A Tabela 15 mostra um aumento de NOE no grupo 4 mL + 3 mL nos momentos balão 2 e pós-salina em relação ao basal ($p = 0,023$ e $p = 0,002$), o que também foi observado na PIC. Porém, não foi observado aumento significativo dos valores de NOE comparados ao basal nos momentos balão 1 ($p > 0,999$), pré-salina ($p = 0,109$), salina ($p = 0,119$) e pré-intervenção ($p = 0,912$).

No momento pós-intervenção observou-se redução em relação aos momentos balão 2 ($p = 0,003$), pré-salina ($p = 0,011$), salina ($p = 0,011$) e pós-salina ($p < 0,001$) que também foram observados na PIC.

Por outro lado, a redução no momento intervenção em relação a balão 1, pré-salina, salina, pós-salina e pré-intervenção ($p > 0,999$) não foi observada em NOE ao contrário de PIC.

No momento balão 1, quando se insufla 4 mL, não foi observada elevação significativa de NOE ($p > 0,999$) semelhante à observada na PIC ($p = 0,029$) (Tabela 8). Uma interpretação possível para esse dado seria um atraso na elevação de NOE comparada à PIC, pois NOE se eleva no momento balão 2 ($p = 0,023$) e PIC se eleva nos momentos balão 1 ($p = 0,029$) (Tabela 8) e balão 2 ($p < 0,001$) (Tabela 8).

Tabela 15 - NOE: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL + 3 mL

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-0,016	0,013	1	> 0,999	-0,065	0,033
basal - balão 2	-0,051	0,013	1	0,023	-0,100	-0,002
basal - pré-salina	-0,048	0,013	1	0,109	-0,099	0,003
basal - salina	-0,050	0,014	1	0,119	-0,102	0,003
basal - pós-salina	-0,063	0,014	1	0,002	-0,116	-0,011
basal - pré-intervenção	-0,042	0,014	1	0,912	-0,094	0,011
basal - intervenção	-0,023	0,014	1	> 0,999	-0,076	0,029
basal - pós-intervenção	0,011	0,014	1	> 0,999	-0,042	0,063
balão 1 - balão 2	-0,035	0,013	1	> 0,999	-0,084	0,014
balão 1 - pré-salina	-0,032	0,013	1	> 0,999	-0,083	0,019
balão 1 - salina	-0,034	0,014	1	> 0,999	-0,086	0,019
balão 1 - pós-salina	-0,047	0,014	1	0,219	-0,100	0,005
balão 1 - pré-intervenção	-0,026	0,014	1	> 0,999	-0,078	0,027
balão 1 - intervenção	-0,007	0,014	1	> 0,999	-0,060	0,045
balão 1 - pós-intervenção	0,027	0,014	1	> 0,999	-0,026	0,079
balão 2 - pré-salina	0,003	0,013	1	> 0,999	-0,047	0,054
balão 2 - salina	0,002	0,014	1	> 0,999	-0,051	0,054
balão 2 - pós-salina	-0,012	0,014	1	> 0,999	-0,065	0,041
balão 2 - pré-intervenção	0,010	0,014	1	> 0,999	-0,043	0,062
balão 2 - intervenção	0,028	0,014	1	> 0,999	-0,025	0,081
balão 2 - pós-intervenção	0,062	0,014	1	0,003	0,009	0,114
pré-salina - salina	-0,002	0,014	1	> 0,999	-0,055	0,052
pré-salina - pós-salina	-0,015	0,014	1	> 0,999	-0,069	0,038
pré-salina - pré-intervenção	0,006	0,014	1	> 0,999	-0,047	0,060
pré-salina - intervenção	0,025	0,014	1	> 0,999	-0,029	0,078
pré-salina - pós-intervenção	0,059	0,014	1	0,011	0,005	0,112
salina - pós-salina	-0,014	0,014	1	> 0,999	-0,069	0,041
salina - pré-intervenção	0,008	0,014	1	> 0,999	-0,047	0,063
salina - intervenção	0,026	0,014	1	> 0,999	-0,029	0,081
salina - pós-intervenção	0,060	0,014	1	0,011	0,005	0,115
pós-salina - pré-intervenção	0,022	0,014	1	> 0,999	-0,033	0,076
pós-salina - intervenção	0,040	0,014	1	> 0,999	-0,015	0,095
pós-salina - pós-intervenção	0,074	0,014	1	< 0,001	0,019	0,129
pré-intervenção - intervenção	0,018	0,014	1	> 0,999	-0,036	0,073
pré-intervenção - pós-intervenção	0,052	0,014	1	0,103	-0,003	0,107
intervenção - pós-intervenção	0,034	0,014	1	> 0,999	-0,021	0,089

A Tabela 16 mostra que no grupo 7 mL NOE apresentou elevação do basal a partir do momento balão 1 ($p < 0,001$) até o momento pré-intervenção ($p = 0,009$) assim como observado na PIC.

Houve redução significativa no momento pós-intervenção em relação aos momentos balão 2 ($p = 0,011$) e pré-salina ($p = 0,024$).

Pode-se concluir que o comportamento de NOE apresentou similaridades à PIC na elevação sustentada dos seus valores após insuflação do balão até o momento pré-intervenção e retorno aos valores basais após simulação de tratamento cirúrgico no momento intervenção. Este retorno aos valores basais se manteve até o fim dos experimentos no momento pós-intervenção ($p > 0,999$).

Tabela 16 - NOE: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 7 mL

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-0,069	0,013	1	< 0,001	-0,118	-0,020
basal - balão 2	-0,078	0,013	1	< 0,001	-0,127	-0,029
basal - pré-salina	-0,075	0,013	1	< 0,001	-0,124	-0,026
basal - salina	-0,062	0,013	1	0,001	-0,111	-0,013
basal - pós-salina	-0,064	0,013	1	< 0,001	-0,113	-0,015
basal - pré-intervenção	-0,054	0,013	1	0,009	-0,103	-0,005
basal - intervenção	-0,031	0,013	1	> 0,999	-0,081	0,020
basal - pós-intervenção	-0,021	0,014	1	> 0,999	-0,073	0,032
balão 1 - balão 2	-0,009	0,013	1	> 0,999	-0,058	0,040
balão 1 - pré-salina	-0,006	0,013	1	> 0,999	-0,055	0,043
balão 1 - salina	0,007	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,056
balão 1 - pós-salina	0,005	0,013	1	> 0,999	-0,044	0,054
balão 1 - pré-intervenção	0,015	0,013	1	> 0,999	-0,034	0,064
balão 1 - intervenção	0,039	0,013	1	> 0,999	-0,012	0,089
balão 1 - pós-intervenção	0,049	0,014	1	0,140	-0,004	0,101
balão 2 - pré-salina	0,003	0,013	1	> 0,999	-0,046	0,052
balão 2 - salina	0,016	0,013	1	> 0,999	-0,033	0,065
balão 2 - pós-salina	0,014	0,013	1	> 0,999	-0,035	0,063
balão 2 - pré-intervenção	0,024	0,013	1	> 0,999	-0,025	0,073
balão 2 - intervenção	0,047	0,013	1	0,133	-0,003	0,098
balão 2 - pós-intervenção	0,057	0,014	1	0,011	0,005	0,110
pré-salina - salina	0,013	0,013	1	> 0,999	-0,036	0,062
pré-salina - pós-salina	0,011	0,013	1	> 0,999	-0,038	0,060
pré-salina - pré-intervenção	0,021	0,013	1	> 0,999	-0,028	0,070
pré-salina - intervenção	0,045	0,013	1	0,280	-0,006	0,095
pré-salina - pós-intervenção	0,055	0,014	1	0,024	0,002	0,107
salina - pós-salina	-0,002	0,013	1	> 0,999	-0,051	0,047
salina - pré-intervenção	0,008	0,013	1	> 0,999	-0,041	0,057
salina - intervenção	0,031	0,013	1	> 0,999	-0,019	0,082
salina - pós-intervenção	0,041	0,014	1	0,925	-0,011	0,094
pós-salina - pré-intervenção	0,010	0,013	1	> 0,999	-0,039	0,059
pós-salina - intervenção	0,034	0,013	1	> 0,999	-0,017	0,084
pós-salina - pós-intervenção	0,044	0,014	1	0,522	-0,009	0,096
pré-intervenção - intervenção	0,023	0,013	1	> 0,999	-0,027	0,074
pré-intervenção - pós-intervenção	0,033	0,014	1	> 0,999	-0,019	0,086
intervenção - pós-intervenção	0,010	0,014	1	> 0,999	-0,043	0,064

5.5 Comparações da NOE entre grupos em múltiplos momentos

A Tabela 17 mostra que em nenhum momento houve diferença média dos valores de NOE estatisticamente significativa entre os grupos em cada momento. Um resultado diferente daquele observado na PIC que apresentou diferenças nas comparações entre os grupos 4 mL + 3 mL e 4 mL nos momentos balão 2, pré-salina, salina, pós-salina, e pré-intervenção ($p < 0,001$) (Tabela 10); entre os grupos 4 mL + 3 mL e 7 mL nos momentos balão 2 e salina ($p < 0,001$) (Tabela 11); entre os grupos 4 mL e 7 mL no momento balão 1 ($p < 0,001$) (Tabela 10).

Tabela 17 - NOE: comparações entre os grupos em cada momento

Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
basal	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	0,004	0,019	1	> 0,999	-0,070	0,078
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,026	0,019	1	> 0,999	-0,100	0,048
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,031	0,019	1	> 0,999	-0,105	0,043
balão 1	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,030	0,019	1	> 0,999	-0,104	0,044
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,007	0,019	1	> 0,999	-0,081	0,067
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	0,023	0,019	1	> 0,999	-0,051	0,097
balão 2	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,043	0,019	1	> 0,999	-0,117	0,031
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,047	0,019	1	> 0,999	-0,121	0,027
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,004	0,019	1	> 0,999	-0,078	0,070
pré-salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,045	0,020	1	> 0,999	-0,120	0,030
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,048	0,020	1	> 0,999	-0,124	0,028
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,003	0,020	1	> 0,999	-0,078	0,072
salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,039	0,019	1	> 0,999	-0,113	0,035
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,057	0,020	1	> 0,999	-0,133	0,020
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,018	0,020	1	> 0,999	-0,095	0,058
pós-salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,036	0,019	1	> 0,999	-0,110	0,038
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,066	0,020	1	0,356	-0,142	0,010
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,030	0,020	1	> 0,999	-0,106	0,047
pré-intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,027	0,019	1	> 0,999	-0,101	0,047
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,046	0,020	1	> 0,999	-0,122	0,031
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,018	0,020	1	> 0,999	-0,095	0,058
intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,018	0,020	1	> 0,999	-0,093	0,057
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,041	0,020	1	> 0,999	-0,117	0,035
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,023	0,020	1	> 0,999	-0,100	0,054
pós-intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,008	0,020	1	> 0,999	-0,084	0,068
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,008	0,020	1	> 0,999	-0,084	0,069
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	0,001	0,021	1	> 0,999	-0,078	0,079

Comparações múltiplas de Bonferroni

5.6 Comparações da NOD em múltiplos momentos e grupos

A Tabela 18 mostra que NOD apresentou valores em média superiores no grupo 4 mL + 3 mL comparado ao grupo 4 mL independente do momento de avaliação ($p = 0,024$), achado compatível com a PIC nos momentos balão 2, pré-salina, salina, pós-salina e pré-intervenção ($p < 0,001$) (Tabela 10).

Na comparação entre os diferentes momentos foi observado aumento de NOD em relação ao basal do momento balão 1 ($p < 0,001$) até o momento intervenção ($p = 0,016$). Valores de NOD retornando aos patamares basais só foi observado a partir do momento pós-intervenção ($p > 0,999$).

NOD apresentou comportamento semelhante ao da PIC nos grupos em que se obteve HIC (4 mL + 3 mL e 7 mL) apresentando elevação sustentada nos momentos em que o balão estava insuflado. Porém, NOD levou 30 minutos a mais do que PIC para reduzir os valores até os níveis basais. Manteve valores superiores aos basais no momento intervenção ($p = 0,016$) reduzindo apenas no momento pós-intervenção ($p > 0,999$).

Esse tempo maior de valores elevados em relação ao basal pode sinalizar uma congruência na detecção de elevações e atraso na detecção de reduções na PIC.

Tabela 18 - NOD múltiplas comparações entre grupos e momentos

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,031	0,017	1	0,196	-0,071	0,009
Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,045	0,017	1	0,024	-0,085	-0,004
Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,014	0,017	1	> 0,999	-0,054	0,027
basal - balão 1	-0,044	0,009	1	< 0,001	-0,073	-0,016
basal - balão 2	-0,058	0,009	1	< 0,001	-0,086	-0,030
basal - pré-salina	-0,061	0,009	1	< 0,001	-0,090	-0,032
basal - salina	-0,053	0,009	1	< 0,001	-0,082	-0,024
basal - pós-salina	-0,053	0,009	1	< 0,001	-0,083	-0,024
basal - pré-intervenção	-0,056	0,009	1	< 0,001	-0,085	-0,027
basal - intervenção	-0,032	0,009	1	0,016	-0,062	-0,003
basal - pós-intervenção	-0,014	0,009	1	> 0,999	-0,044	0,016
balão 1 - balão 2	-0,014	0,009	1	> 0,999	-0,042	0,015
balão 1 - pré-salina	-0,017	0,009	1	> 0,999	-0,046	0,012
balão 1 - salina	-0,009	0,009	1	> 0,999	-0,038	0,021
balão 1 - pós-salina	-0,009	0,009	1	> 0,999	-0,038	0,020
balão 1 - pré-intervenção	-0,012	0,009	1	> 0,999	-0,041	0,017
balão 1 - intervenção	0,012	0,009	1	> 0,999	-0,017	0,042
balão 1 - pós-intervenção	0,031	0,009	1	0,036	0,001	0,060
balão 2 - pré-salina	-0,003	0,009	1	> 0,999	-0,032	0,026
balão 2 - salina	0,005	0,009	1	> 0,999	-0,024	0,034
balão 2 - pós-salina	0,005	0,009	1	> 0,999	-0,024	0,034
balão 2 - pré-intervenção	0,002	0,009	1	> 0,999	-0,027	0,031
balão 2 - intervenção	0,026	0,009	1	0,172	-0,003	0,055
balão 2 - pós-intervenção	0,044	0,009	1	< 0,001	0,015	0,074
pré-salina - salina	0,008	0,009	1	> 0,999	-0,021	0,038
pré-salina - pós-salina	0,008	0,009	1	> 0,999	-0,022	0,037
pré-salina - pré-intervenção	0,005	0,009	1	> 0,999	-0,025	0,034
pré-salina - intervenção	0,029	0,009	1	0,072	-0,001	0,059
pré-salina - pós-intervenção	0,047	0,009	1	< 0,001	0,017	0,077
salina - pós-salina	-0,001	0,009	1	> 0,999	-0,030	0,029
salina - pré-intervenção	-0,003	0,009	1	> 0,999	-0,033	0,026
salina - intervenção	0,021	0,009	1	0,941	-0,009	0,050
salina - pós-intervenção	0,039	0,009	1	0,001	0,009	0,069
pós-salina - pré-intervenção	-0,003	0,009	1	> 0,999	-0,032	0,027
pós-salina - intervenção	0,021	0,009	1	0,813	-0,009	0,051
pós-salina - pós-intervenção	0,040	0,009	1	0,001	0,009	0,070
pré-intervenção - intervenção	0,024	0,009	1	0,347	-0,006	0,054
pré-intervenção - pós-intervenção	0,042	0,009	1	< 0,001	0,012	0,073
intervenção - pós-intervenção	0,018	0,009	1	> 0,999	-0,012	0,049

5.7 Comparações da NO médio entre múltiplos momentos em cada grupo

A Tabela 19 mostra que no grupo 4 mL NO médio não apresentou qualquer alteração média entre os momentos de avaliação ($p > 0,05$), igual ao observado na PIC.

Tabela 19 - NO médio: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-0,038	0,013	1	> 0,999	-0,087	0,012
basal - balão 2	-0,034	0,013	1	> 0,999	-0,084	0,016
basal - pré-salina	-0,035	0,013	1	> 0,999	-0,087	0,016
basal - salina	-0,020	0,013	1	> 0,999	-0,070	0,029
basal - pós-salina	-0,027	0,013	1	> 0,999	-0,076	0,023
basal - pré-intervenção	-0,026	0,013	1	> 0,999	-0,076	0,023
basal - intervenção	-0,011	0,013	1	> 0,999	-0,060	0,039
basal - pós-intervenção	-0,008	0,013	1	> 0,999	-0,058	0,042
balão 1 - balão 2	0,004	0,013	1	> 0,999	-0,046	0,053
balão 1 - pré-salina	0,002	0,013	1	> 0,999	-0,049	0,053
balão 1 - salina	0,017	0,013	1	> 0,999	-0,032	0,067
balão 1 - pós-salina	0,011	0,013	1	> 0,999	-0,039	0,060
balão 1 - pré-intervenção	0,011	0,013	1	> 0,999	-0,038	0,061
balão 1 - intervenção	0,027	0,013	1	> 0,999	-0,023	0,076
balão 1 - pós-intervenção	0,030	0,013	1	> 0,999	-0,020	0,079
balão 2 - pré-salina	-0,001	0,013	1	> 0,999	-0,053	0,050
balão 2 - salina	0,014	0,013	1	> 0,999	-0,036	0,063
balão 2 - pós-salina	0,007	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,057
balão 2 - pré-intervenção	0,008	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,057
balão 2 - intervenção	0,023	0,013	1	> 0,999	-0,026	0,073
balão 2 - pós-intervenção	0,026	0,013	1	> 0,999	-0,024	0,076
pré-salina - salina	0,015	0,013	1	> 0,999	-0,036	0,066
pré-salina - pós-salina	0,009	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,060
pré-salina - pré-intervenção	0,009	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,060
pré-salina - intervenção	0,025	0,013	1	> 0,999	-0,027	0,076
pré-salina - pós-intervenção	0,027	0,013	1	> 0,999	-0,024	0,079
salina - pós-salina	-0,006	0,013	1	> 0,999	-0,056	0,043
salina - pré-intervenção	-0,006	0,013	1	> 0,999	-0,056	0,044
salina - intervenção	0,010	0,013	1	> 0,999	-0,040	0,059
salina - pós-intervenção	0,012	0,013	1	> 0,999	-0,037	0,062
pós-salina - pré-intervenção	0,000	0,013	1	> 0,999	-0,049	0,050
pós-salina - intervenção	0,016	0,013	1	> 0,999	-0,034	0,065
pós-salina - pós-intervenção	0,019	0,013	1	> 0,999	-0,031	0,068
pré-intervenção - intervenção	0,016	0,013	1	> 0,999	-0,034	0,065
pré-intervenção - pós-intervenção	0,018	0,013	1	> 0,999	-0,031	0,068
intervenção - pós-intervenção	0,003	0,013	1	> 0,999	-0,047	0,052

A Tabela 20 mostra um aumento de NO médio em relação ao basal a partir do momento balão 2 ($p = 0,007$) até o pré-intervenção ($p = 0,007$). No momento pós-intervenção foi observada redução significativa em relação aos momentos pós-salina ($p = 0,007$), e pré-intervenção ($p = 0,05$). PIC apresentou diferenças estatísticas significantes entre os mesmos momentos.

Tabela 20 - NO médio: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 4 mL + 3 mL

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-0,021	0,013	1	> 0,999	-0,070	0,029
basal - balão 2	-0,056	0,013	1	0,007	-0,105	-0,006
basal - pré-salina	-0,056	0,013	1	0,011	-0,108	-0,005
basal - salina	-0,058	0,014	1	0,014	-0,111	-0,004
basal - pós-salina	-0,067	0,014	1	0,001	-0,120	-0,014
basal - pré-intervenção	-0,060	0,014	1	0,007	-0,113	-0,007
basal - intervenção	-0,030	0,014	1	> 0,999	-0,083	0,023
basal - pós-intervenção	-0,005	0,014	1	> 0,999	-0,058	0,049
balão 1 - balão 2	-0,035	0,013	1	> 0,999	-0,085	0,015
balão 1 - pré-salina	-0,036	0,013	1	> 0,999	-0,087	0,016
balão 1 - salina	-0,037	0,014	1	> 0,999	-0,090	0,016
balão 1 - pós-salina	-0,046	0,014	1	0,333	-0,100	0,007
balão 1 - pré-intervenção	-0,039	0,014	1	> 0,999	-0,093	0,014
balão 1 - intervenção	-0,010	0,014	1	> 0,999	-0,063	0,044
balão 1 - pós-intervenção	0,016	0,014	1	> 0,999	-0,037	0,069
balão 2 - pré-salina	-0,001	0,013	1	> 0,999	-0,052	0,051
balão 2 - salina	-0,002	0,014	1	> 0,999	-0,055	0,051
balão 2 - pós-salina	-0,011	0,014	1	> 0,999	-0,065	0,042
balão 2 - pré-intervenção	-0,004	0,014	1	> 0,999	-0,058	0,049
balão 2 - intervenção	0,025	0,014	1	> 0,999	-0,028	0,079
balão 2 - pós-intervenção	0,051	0,014	1	0,093	-0,002	0,104
pré-salina - salina	-0,001	0,014	1	> 0,999	-0,056	0,053
pré-salina - pós-salina	-0,011	0,014	1	> 0,999	-0,065	0,044
pré-salina - pré-intervenção	-0,004	0,014	1	> 0,999	-0,058	0,051
pré-salina - intervenção	0,026	0,014	1	> 0,999	-0,028	0,080
pré-salina - pós-intervenção	0,052	0,014	1	0,099	-0,003	0,106
salina - pós-salina	-0,009	0,015	1	> 0,999	-0,065	0,046
salina - pré-intervenção	-0,002	0,015	1	> 0,999	-0,058	0,053
salina - intervenção	0,028	0,015	1	> 0,999	-0,028	0,083
salina - pós-intervenção	0,053	0,015	1	0,093	-0,002	0,109
pós-salina - pré-intervenção	0,007	0,015	1	> 0,999	-0,049	0,062
pós-salina - intervenção	0,037	0,015	1	> 0,999	-0,019	0,092
pós-salina - pós-intervenção	0,062	0,015	1	0,007	0,007	0,118
pré-intervenção - intervenção	0,030	0,015	1	> 0,999	-0,026	0,085
pré-intervenção - pós-intervenção	0,055	0,015	1	0,050	0,000	0,111
intervenção - pós-intervenção	0,026	0,015	1	> 0,999	-0,030	0,081

A Tabela 21 mostra que no grupo 7 mL NO médio apresentou elevação estatística significativa comparado ao basal a partir do momento balão 1 ($p < 0,001$) até o pré-intervenção ($p = 0,004$) e reduziu dos momentos balão 2 ($p = 0,006$) e pré-salina ($p = 0,014$) para o momento pós-intervenção. Comportamento muito semelhante a NOE em relação a diferenças estatisticamente significativas entre momentos no mesmo grupo. Também apresentou semelhanças com o comportamento da PIC na elevação sustentada após insuflação do balão em relação ao momento basal.

Tabela 21 - NO médio: comparações entre os múltiplos momentos no grupo 7 mL

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
basal - balão 1	-0,069	0,013	1	< 0,001	-0,119	-0,019
basal - balão 2	-0,078	0,013	1	< 0,001	-0,127	-0,028
basal - pré-salina	-0,075	0,013	1	< 0,001	-0,124	-0,025
basal - salina	-0,067	0,013	1	< 0,001	-0,116	-0,017
basal - pós-salina	-0,062	0,013	1	0,001	-0,112	-0,013
basal - pré-intervenção	-0,057	0,013	1	0,004	-0,107	-0,008
basal - intervenção	-0,039	0,013	1	> 0,999	-0,090	0,012
basal - pós-intervenção	-0,018	0,014	1	> 0,999	-0,071	0,035
balão 1 - balão 2	-0,009	0,013	1	> 0,999	-0,058	0,041
balão 1 - pré-salina	-0,006	0,013	1	> 0,999	-0,055	0,044
balão 1 - salina	0,002	0,013	1	> 0,999	-0,047	0,052
balão 1 - pós-salina	0,007	0,013	1	> 0,999	-0,043	0,056
balão 1 - pré-intervenção	0,012	0,013	1	> 0,999	-0,038	0,061
balão 1 - intervenção	0,030	0,013	1	> 0,999	-0,021	0,081
balão 1 - pós-intervenção	0,051	0,014	1	0,078	-0,002	0,104
balão 2 - pré-salina	0,003	0,013	1	> 0,999	-0,047	0,052
balão 2 - salina	0,011	0,013	1	> 0,999	-0,039	0,060
balão 2 - pós-salina	0,015	0,013	1	> 0,999	-0,034	0,065
balão 2 - pré-intervenção	0,020	0,013	1	> 0,999	-0,029	0,070
balão 2 - intervenção	0,039	0,013	1	> 0,999	-0,012	0,090
balão 2 - pós-intervenção	0,060	0,014	1	0,006	0,007	0,113
pré-salina - salina	0,008	0,013	1	> 0,999	-0,042	0,058
pré-salina - pós-salina	0,012	0,013	1	> 0,999	-0,037	0,062
pré-salina - pré-intervenção	0,018	0,013	1	> 0,999	-0,032	0,067
pré-salina - intervenção	0,036	0,013	1	> 0,999	-0,015	0,087
pré-salina - pós-intervenção	0,057	0,014	1	0,014	0,004	0,110
salina - pós-salina	0,004	0,013	1	> 0,999	-0,045	0,054
salina - pré-intervenção	0,010	0,013	1	> 0,999	-0,040	0,059
salina - intervenção	0,028	0,013	1	> 0,999	-0,023	0,079
salina - pós-intervenção	0,049	0,014	1	0,149	-0,004	0,102
pós-salina - pré-intervenção	0,005	0,013	1	> 0,999	-0,044	0,055
pós-salina - intervenção	0,024	0,013	1	> 0,999	-0,028	0,075
pós-salina - pós-intervenção	0,045	0,014	1	0,460	-0,008	0,098
pré-intervenção - intervenção	0,018	0,013	1	> 0,999	-0,033	0,070
pré-intervenção - pós-intervenção	0,040	0,014	1	> 0,999	-0,013	0,093
intervenção - pós-intervenção	0,021	0,014	1	> 0,999	-0,033	0,075

5.8 Comparações do NO médio entre grupos em múltiplos momentos

A Tabela 22 mostra que em nenhum momento houve diferença média dos valores de NO médio estatisticamente significativa entre os grupos em cada momento. Um resultado semelhante ao obtido nos valores de NOE.

Tabela 22 - NO médio: comparações entre os grupos em cada momento

Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
basal	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	0,001	0,020	1	> 0,999	-0,074	0,075
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,025	0,020	1	> 0,999	-0,099	0,050
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,025	0,020	1	> 0,999	-0,100	0,049
balão 1	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,031	0,020	1	> 0,999	-0,106	0,044
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,008	0,020	1	> 0,999	-0,082	0,067
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	0,023	0,020	1	> 0,999	-0,051	0,098
balão 2	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,043	0,020	1	> 0,999	-0,118	0,032
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,046	0,020	1	> 0,999	-0,121	0,028
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,003	0,020	1	> 0,999	-0,078	0,071
pré-salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,039	0,020	1	> 0,999	-0,114	0,037
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,046	0,020	1	> 0,999	-0,122	0,031
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,007	0,020	1	> 0,999	-0,083	0,069
salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,046	0,020	1	> 0,999	-0,120	0,029
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,062	0,020	1	0,789	-0,139	0,015
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,016	0,020	1	> 0,999	-0,093	0,061
pós-salina	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,035	0,020	1	> 0,999	-0,110	0,039
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,065	0,020	1	0,490	-0,142	0,012
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,030	0,020	1	> 0,999	-0,107	0,048
pré-intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,030	0,020	1	> 0,999	-0,105	0,044
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,058	0,020	1	> 0,999	-0,135	0,019
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,028	0,020	1	> 0,999	-0,105	0,049
intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,028	0,020	1	> 0,999	-0,103	0,048
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,044	0,020	1	> 0,999	-0,121	0,033
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,017	0,021	1	> 0,999	-0,095	0,062
pós-intervenção	Insuflação 4 mL - Insuflação 7 mL	-0,009	0,020	1	> 0,999	-0,086	0,068
	Insuflação 4 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,021	0,020	1	> 0,999	-0,098	0,056
	Insuflação 7 mL - Insuflação 4 mL + 3 mL	-0,012	0,021	1	> 0,999	-0,091	0,067

Comparações múltiplas de Bonferroni

5.9 Correlação de NOE, NOD e NO médio com PIC

A Tabela 23 mostra que tanto NOE, NOD e NO médio foram estatisticamente significativos para predizer o valor de PIC. Porém o critério de melhor ajuste dos modelos apresentou menor valor para o modelo com NO médio, sendo este modelo melhor ajustado para explicar a PIC. A PIC pode ser predita usando a função linear:

$$\text{PIC} = -80,5 + 238,2 \times \text{NO médio}$$

Tabela 23 - Modelos de predição de PIC com uso de NOE, NOD e NO médio

Fator	Coeficiente	Erro padrão	Estatística de teste (Wald)	gl	p	CCQV
Intercepto	-79,8	11,7	46,66	1	< 0,001	88402
NOE	239,0	26,7	79,87	1	< 0,001	
Intercepto	-63,5	10,9	34,19	1	< 0,001	87898
NOD	196,9	24,3	65,50	1	< 0,001	
Intercepto	-80,5	11,6	47,80	1	< 0,001	86207
NO médio	238,2	26,4	81,37	1	< 0,001	

gl: Graus de liberdade; CCQV: Critério corrigido de quasi-verossimilhança, quanto menor melhor.

Os Gráficos 5, 6 e 7 apresentam os diagramas de dispersão de PIC em função de NOE, NOD e NO médio e as respectivas funções lineares para predizer PIC

Gráfico 5 - Diagrama de dispersão da PIC em função de NOE e linha de tendência

Gráfico 6 - Diagrama de dispersão da PIC em função de NOD e linha de tendência

Gráfico 7 - Diagrama de dispersão da PIC em função de NO médio e linha de tendência

6 DISCUSSÃO

6.1 Modelos Experimentais de Hipertensão Intracraniana e Hematomas Cerebrais

Modelos experimentais de hematomas cerebrais estão disponíveis desde a década de 1960. Inicialmente utilizava-se a injeção de sangue autólogo diretamente no cérebro, uma técnica simples e eficaz para a produção de hematoma parenquimatoso cerebral. Em animais de maior porte como cães, gatos, suínos e macacos a injeção era realizada no lobo frontal (Sussman *et al.*, 1974; Takasugi *et al.*, 1985; Wagner *et al.*, 1998). Já em animais de menor porte (ratos e camundongos) o sítio de escolha era o núcleo caudado (Xi *et al.*, 1998; Hua *et al.*, 2000; Xi *et al.*, 2001; Belayev *et al.*, 2003; Nakamura *et al.*, 2003). Estes modelos permitiram extrapolar os dados obtidos em animais para seres humanos num contexto mais próximo da prática clínica do que os modelos que simulavam mecanismos de trauma.

Wagner *et al.* (1998) desenvolveram um modelo de hemorragia lobar em suínos, onde 1,7 mL de sangue arterial autólogo era lentamente injetado na substância branca frontal usando uma bomba de infusão. A injeção lenta reduzia a probabilidade de ruptura ventricular ou vazamento de sangue ao longo do trajeto da agulha. Em comparação com infusões rápidas em altas pressões, este método parece ser mais fidedigno aos hematomas profundos em humanos, onde o sangramento geralmente se origina a partir de pequenas artérias

intraparenquimatosas. Os modelos suínos de HIC com infusão autóloga têm sido utilizados para investigar PIC, fluxo sanguíneo cerebral, edema cerebral, metabolismo encefálico, fatores de transcrição e expressão gênica para ativação inflamatória (Wagner *et al.* 1998), lise de coágulos induzida pelo ativador de plasminogênio tecidual (tPA), efeitos de lesão cerebral induzida na inibição da hemoxigenase e agentes quelantes de ferro com deferoxamina. Contudo, enquanto o uso de sangue autólogo permite a avaliação dos efeitos bioquímicos do sangue sobre os neurônios, não permite avaliar de forma simples e direta os efeitos de uma eventual cirurgia para exérese do hematoma.

O advento da utilização de balão no parênquima cerebral (Sinar *et al.*, 1987) ao invés de sangue injetado na massa cinzenta dos gânglios basais como descrito por Shi *et al.* (2010), permitiu volumes de hematoma mais reprodutíveis e uniformes, além de tornar possível a simulação do tratamento cirúrgico com esvaziamento do balão.

A vantagem do modelo de balão, é imitar o efeito de massa do hematoma de forma similar aos hematomas agudos no ser humano. A desvantagem é não conseguiu reproduzir os potenciais efeitos bioquímicos e celulares da presença de sangue e substâncias decorrentes da formação de coágulos.

O modelo de hipertensão intracraniana escolhido para os experimentos deste estudo foi descrito por Andrade *et al.* em 2013 e aprimorado por Paiva em 2014. Algumas particularidades o tornam um bom modelo animal para estudos de hipertensão intracraniana e hematoma cerebral: giros corticais e substância branca bem desenvolvida em suínos mais semelhantes ao cérebro

humano, possibilidade de usar volumes intracranianos 20 a 30 vezes maiores comparados aos modelos murinos, estado de saúde uniforme nesta idade e peso com custo relativamente baixo, possibilidade de simular ressangramentos, reversibilidade da lesão permitindo simular tratamento cirúrgico.

No presente modelo experimental foi utilizada uma simulação de ressangramento precoce com reexpansão. Como o hematoma cerebral é uma lesão dinâmica, pode haver ressangramentos, inundações súbitas ventriculares e piora do edema cerebral, com consequente elevação da PIC tornando necessário o desenvolvimento de técnicas para acompanhamento da evolução deste hematoma e do comportamento do encéfalo frente a mudanças, tanto do ponto de vista anatômico quanto funcional. A realização de TC de crânio seriadas é uma opção para monitorar o aumento do volume do hematoma. Porém, o transporte à sala de exame de um doente crítico é dificultoso, quando não arriscado. Além disso, TC é um exame estático. A monitoração contínua da PIC através de um cateter intraventricular, intraparenquimatoso ou epidural é uma opção, apesar de controversa, que mostra variações dinâmicas e instantâneas da PIC, o que permite ao neurointensivista tomar decisões imediatas. O ressangramento e a expansão de hematomas cerebrais com elevação subsequente da PIC são verificados tanto em lesões traumáticas quanto em hematomas espontâneos e ocorre em cerca de um terço dos pacientes. Brott *et al.* (1997), em um estudo em 103 pacientes com hematomas intracranianos, observou que 38% dos pacientes experimentaram uma expansão do hematoma nas primeiras horas. A

expansão do hematoma resulta em elevação da PIC, desvio das estruturas da linha média, comprometimento dos mecanismos de autorregulação cerebral, acelerando, desta forma, a piora neurológica (Broderick *et al.*, 1990). Há sinais radiológicos na angiografia por tomografia computadorizada com extravasamento de contraste altamente correlacionado com a expansão do hematoma (Hallevi *et al.*, 2010), que ocorre principalmente nas primeiras 24 horas (Brott *et al.*, 1997). Há ensaios clínicos em curso focados na redução de pressão arterial controlada em pacientes com hematomas cerebrais, buscando evitar a expansão dos hematomas e minimizar as lesões cerebrais induzidas pela hipertensão intracraniana (Anderson *et al.* 2004). Contudo não há estudos que analisem os efeitos da expansão do hematoma diretamente sobre o comportamento da pressão intracraniana.

6.2 Solução Salina Hipertônica

O uso de soluções osmóticas para redução da PIC e tratamento de edema cerebral remonta à década de 1950 (Javid e Settlage, 1956). Diversos agentes foram testados, incluindo ureia, glicerol e sorbitol (Hemmer, 1961; Cantore, 1964). Na prática clínica atual, duas soluções prevalecem: manitol e salina hipertônica (Hinson *et al.*, 2013). Salina é utilizada em muitas concentrações diferentes, normalmente de 2%, 3%, 5%, 7,5%, ou 23,4% por infusão contínua ou em bolus (Violet *et al.*, 2003; Koenig *et al.*, 2008, Nakagawa *et al.*, 2012). Kamel *et al.*, em metanálise de 2011, sugeriram que a salina equiosmolar (3%) pode ser mais eficaz do que o manitol para controlar os aumentos agudos da PIC. Zornow (1996) descreveu o efeito da solução

salina hipertônica a 3,2% num modelo de coelho de lesão cerebral criogênica. Ele relatou efeitos agudos de redução da pressão com aumento tardio contínuo da PIC. Já Qureshi *et al.* (1999), descreveram que não há nenhum efeito benéfico da solução salina hipertônica a 3% na melhora do fluxo sanguíneo cerebral regional ou em índices do metabolismo cerebral em um modelo de hipertensão intracraniana em cães. A solução salina utilizada neste experimento foi uma solução de NaCl a 3%, e o cálculo para infusão foi de 5,3 mL/kg, seguindo o modelo descrito por Paiva em 2014. Nos experimentos deste estudo, salina não influenciou a PIC em nenhum dos grupos estudados. A comparação da PIC do momento pré-salina (imediatamente antes da infusão) com os momentos salina (imediatamente após a infusão), pós-salina (30 minutos após a infusão) e pré-intervenção (60 minutos após a infusão) não mostrou diferença estatística significativa em nenhum dos grupos.

Embora o uso de salina seja amplamente divulgado, não há protocolo definitivo para sua utilização. Tem sido sugerido como uma opção de tratamento em diferentes estudos e diretrizes, mas não há consenso claro sobre as especificidades do seu uso (White *et al.*, 2006; Thongrong *et al.*, 2014). Não foi identificada eficácia em nenhum dos três grupos para controle da PIC com a estratégia de infusão em bolus por bomba.

Há indicativos de que o uso de salina em concentrações maiores de cloreto de sódio (23,4% de NaCl a 0,7 mL/kg) possa ser uma estratégia mais adequada. Kerwin *et al.* (2009) analisaram retrospectivamente 22 pacientes com TCE que receberam manitol (15 g a 75 g) ou 30 mL de NaCl 23,4% para controle de PIC > 20 sustentada por mais de 5 minutos. Os pesquisadores

observaram queda de PIC maior no grupo que recebeu solução salina em comparação com aquele que recebeu manitol. Infelizmente, os autores não explicam como a dose aplicada de manitol foi determinada, isto é, um protocolo baseado no peso, o que limita a análise e comparação dos resultados. Além disso salina 23,4%, requer infusão em cateter venoso central, dificultando ainda mais a logística e reprodutibilidade dos resultados.

No presente estudo foi analisada apenas a fase aguda dos efeitos da salina e não foram identificadas complicações imediatas. Contudo, existem numerosos efeitos adversos teóricos associados com o uso de salina, mas que não parecem ser de grande relevância clínica. Distúrbios eletrolíticos são um dos achados mais observados, especificamente hipernatremia e um estado hiperosmolar associado. O significado desses achados ainda está para ser claramente definido como a salina exerce seus efeitos sobre a redução da PIC em pacientes que são hipernatrêmicos e com condições hiperosmolares. Uma preocupação associada com hipernatremia é mielinólise pontina central. A insuficiência renal aguda também é uma preocupação potencial. Este é um efeito adverso conhecido da terapia com manitol, mas a importância não é bem compreendida para a salina. Também foi demonstrado que a solução salina hipertônica pode ser eficaz quando utilizada em pacientes com insuficiência renal.

Outros efeitos adversos potenciais incluem aumentos rebote da PIC. Todavia, assim como não foi observada redução da PIC após salina, também não foi observada elevação rebote em nenhum dos grupos estudados no experimento.

6.3 Ultrassom da Bainha do Nervo Óptico

Mesmo sem nível de evidência grau I a monitorização invasiva de PIC permanece como recomendação padrão na condução de pacientes com suspeita de HIC (Levitt *et al.*, 2013). Pacientes com TCE grave e TC crânio anormal (contusões, hematomas, edema, herniação, compressão de cisternas basais) têm indicação de monitorização da PIC (Brain Trauma Foundation *et al.*, 2007). Da mesma forma, a *Brain Trauma Foundation* recomendou monitorização invasiva de PIC no tratamento de pacientes com traumatismo craniano grave (Carney *et al.*, 2017), contrariando o “Benchmark evidence from south american trials: treatment of intracranial pressure’ trial or the BEST:TRIP” (Chesnut *et al.*, 2012), que concluiu que o manejo baseado na monitorização invasiva da pressão intracraniana não era superior ao tratamento clínico agressivo com base apenas em exame clínico e de imagem.

Ultrassom da bainha do nervo óptico pode ser um valioso complemento para a técnica invasiva padrão ouro. O potencial benefício inclui o uso em atendimento pré-hospitalar, em serviço de atenção primária ou secundária precedendo avaliação neurocirúrgica ou mesmo em hospital terciário quando a estimativa indireta de PIC pode levar a modificação da conduta.

Atualmente, uma unidade neurocirúrgica que recebe solicitações de avaliação de pacientes referenciados, recebe informações que incluem nível de consciência (*Glasgow coma scale*), sinais vitais e eventualmente exames de imagem. O UBNO poderia mudar dramaticamente a condução

destes casos descartando ou confirmando HIC, permitindo uma triagem melhor dos pacientes à distância e definindo prioridades com maior precisão e segurança. Uma estimativa do valor da pressão intracraniana obtida a partir da medição à beira do leito da bainha do nervo óptico seria muito útil para apoiar esta tomada de decisão.

Além disso, UBNO tem ainda a vantagem de baixo custo comparado com outros métodos de imagem utilizados na avaliação da PIC (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética), possibilidade de ser realizado à beira do leito dispensando o transporte de pacientes críticos e curva de aprendizado rápida (Ballantyne *et al.*, 2002).

Um dos objetivos deste estudo foi avaliar a capacidade do UBNO de diagnosticar HIC comparada com o padrão-ouro, a monitorização invasiva da PIC. Os resultados obtidos confirmam os achados em outros estudos e mostram que UBNO pode prever HIC com segurança e portanto desempenhar todos os papéis descritos acima.

O presente estudo foi realizado de forma simultânea aos experimentos de Azevedo (2018), que obteve medidas de UBNO em 118 suínos com as mesmas características dos animais deste estudo em seu momento basal: suínos híbridos das raças Landrace, Duroc e Pietrain com aproximadamente 20 kg, sob anestesia geral, devidamente assistidos com monitoração ventilatória e hemodinâmica, sem hipertensão intracraniana. A Tabela 24 mostra que as medidas não apresentaram diferença estatística significativa, o que reforça a qualidade das medidas do presente estudo.

Tabela 24 - Descrição de NO médio no momento basal para o estudo atual e estudo sem HIC citado e resultado da comparação de valores

Variável	Estudo atual (N = 30)	Estudo sem HIC (N =85)	p
NO médio			0,322
média ± DP	0,396 ± 0,038	0,387 ± 0,046	
mediana (mín.; máx.)	0,400 (0,330; 0,480)	0,393 (0,280; 0,510)	

Teste t-Student.

DP: desvio padrão; NO: nervo óptico.

O aumento do diâmetro da bainha do nervo óptico pode ser comparado com o papiledema (edema do disco óptico). Mas ao contrário do papiledema, a expansão da bainha do nervo óptico ocorre segundos após um aumento agudo da PIC.

Ultrassom da bainha do nervo óptico tem sido utilizado para quantificar variações na bainha do nervo óptico e assim detectar elevações de PIC. Diversos autores demonstraram correlação entre aumentos milimétricos na bainha do nervo óptico e HIC (Geeraerts *et al.*, 2008a). Dubourg *et al.* iniciaram, em 2013, uma metanálise de estudos envolvendo comparação de valores de UBNO e cateter de PIC com validação dos dados individuais dos pacientes por QUADAS/2. O objetivo daquela metanálise era obter um valor preciso de UBNO para detecção de HIC. Consideraram o uso clínico do UBNO apenas para fins de rastreio, jamais como um potencial substituto para a monitorização invasiva da PIC (Geeraerts *et al.*, 2008a; Kimberly *et al.*, 2008; Raboel *et al.*, 2012; Kristiansson *et al.*, 2013; Dubourg *et al.*, 2013). Isto se deve ao fato de que muitos dos modelos permitiam apenas um diagnóstico qualitativo e não quantitativo de HIC. Fatores limitantes desses modelos foram a comparação de UBNO com exames de imagem e punção lombar com

manometria (Amini *et al.*, 2013). Mesmo quando comparados com cateter de PIC, a seleção da amostra quanto a características demográficas, diagnóstico, quadro neurológico e a impossibilidade de se reproduzir as mesmas situações em ambiente controlado foram um fator crítico na obtenção de um modelo de predição quantitativa da PIC a partir de UBNO.

Assim, diversos estudos demonstraram que um aumento do UBNO em um intervalo estimado entre 4,5 mm e 5,5 mm estava associado a HIC (Ballantyne *et al.*, 2002; Blaivas *et al.*, 2003; Tayal *et al.*, 2007; Soldatos *et al.*, 2008; Geeraerts *et al.*, 2008a; Kimberly *et al.*, 2008; Soldatos *et al.*, 2009; Raboel *et al.*, 2012; Kristiansson *et al.*, 2013). Em 2003, Blaivas *et al.* realizaram medidas de UBNO de 35 pacientes com suspeita clínica de HIC posteriormente confirmada ou descartada por achados de tomografia computadorizada de crânio. Concluíram que UBNO > 5mm apresentava sensibilidade de 100% e especificidade de 95% para HIC. Em 2011, Rajajee *et al.* estudaram 65 pacientes com monitorização invasiva de PIC por diversos diagnósticos (hemorragia subaracnoide, isquemia cerebral, tumor cerebral, trauma entre outros) realizando um total de 536 medições de UBNO. Concluíram que um UBNO de > 4,8 mm correspondia a um PIC > 20 mmHg com uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 94% (análise da curva ROC com AUC: 0,98). No mesmo ano Strumwasser *et al.* estudaram em 10 pacientes vítimas de trauma com monitorização invasiva de PIC e realizaram 114 medidas de UBNO. Encontraram correlação com HIC muito inferior: análise de curva ROC com AUC: 0,36, sensibilidade: 36% e especificidade: 38% para detecção de HIC com UBNO > 6 mm. Porém, este estudo

apresentou críticas devido ao método de obtenção das medidas, considerado mais propenso a distorções, valores de UBNO acima dos observados na literatura (7,5 mm) e diferenças entre as medidas obtidas em cada lado (Dubost e Geeraerts, 2012). A amostra selecionada com poucos pacientes, perfil de gravidade do trauma (todos com GCS < 9) e valores elevados de PIC (média: 33 mmHg) que tornariam difícil uma correlação confiável.

Há poucos modelos de predição quantitativa de PIC por meio de UBNO. Nenhum satisfatório. Wang *et al.* (2015) estudaram 316 pacientes com suspeita de HIC por diversas hipóteses diagnósticas (cefaleia, infecção, doenças cerebrovasculares, par craniano, dentre outras) submetidos ao UBNO e punção lombar para medida de PIC logo em seguida. Duzentos e vinte e um pacientes foram randomizados para o grupo “modelo” em que se obteve um modelo estatístico para predição de PIC a partir de UBNO: $PIC = -111.92 + 77.36 \times UBNO$. Os valores obtidos utilizando a fórmula do grupo “modelo” foram comparados aos obtidos no grupo “teste” (94 pacientes). A correlação obtida foi $r = 0,76$ ($p < 0,001$). Além da correlação insuficiente para aplicação prática, a comparação com punção lombar impõe uma série de limitações, como impossibilidade de medida simultânea com UBNO e variações com posicionamento.

Em modelos experimentais animais esta correlação seria teoricamente muito mais simples de se obter. Kasapas *et al.* (2014) estudaram 20 coelhos com monitorização invasiva de PIC com cateter intraparenquimatoso e UBNO em modelo de HIC com uso de cateter de Swan Ganz para simular hematoma intracraniano. Obtiveram uma correlação exponencial: $r^2 = 0,62 \pm 0,119$ ($p <$

0,001). Em 2015, Ilie *et al.* utilizaram modelo de HIC com injeção de sangue autólogo em seis cães. Compararam dados de PIC de um cateter epidural e não conseguiram obter uma relação linear.

A correlação obtida no presente estudo foi linear e, portanto, superior às observadas em estudos anteriores.

Não foi encontrada, até o presente momento, na literatura proposta de utilização de UBNO diferente da média entre as medidas obtidas em cada olho. Em nenhum estudo há diferenças na lateralidade das medidas de UBNO, nem capacidade de localização de lesões com efeito de massa. Esta possível correlação foi estudada por Strumwasser *et al.*, em 2011, e não foi encontrada. Nos experimentos do presente estudo, NO médio foi superior a NOD e NOE como parâmetro para predição da PIC e apresentou a melhor correlação.

A hipótese de que há um potencial atraso nas alterações da bainha do nervo óptico em comparação à PIC não foi confirmada. A própria correlação linear fala contra isso e o melhor parâmetro para predizer a PIC, o NO médio, não apresentou atraso no acompanhamento dos valores de PIC.

Uma crítica ao presente estudo foi a ausência de um grupo controle para comparação. Foram consideradas que as medidas obtidas no momento basal, sem HIC, caracterizavam de certa forma um grupo controle, dispensando o sacrifício de mais animais com essa única finalidade, o que além de elevar custos incorreria em dilema ético.

Outra crítica foi a utilização de apenas um examinador para obtenção de medidas de UBNO, um exame sabidamente examinador dependente. Entretanto, não há estudos de modelos animais com mais de um examinador.

Mesmo em humanos, não há recomendação de mais de um examinador na prática clínica. Padayachy *et al.* (2016b) observaram boa correlação entre dois examinadores ($r: 0,89$ $p < 0,001$). Bäuerle *et al.* (2013) encontraram diferenças inferiores a 5% nas medidas obtidas, também com boa correlação entre dois examinadores ($r > 0,82$, $p < 0,01$). Ballantyne *et al.*, em 2002, estudaram 67 pacientes com três examinadores realizando três medidas de cada olho cada. A variabilidade média encontrada entre os examinadores ($\pm 0,2$ mm) foi considerada inerente ao aparelho. Além disso, após 17 medidas a variabilidade intra e interexaminador caiu drasticamente.

Por fim, a obtenção de medidas em plano único, transversal, também pode representar uma limitação. Muitos estudos utilizam dois planos de medida da bainha do nervo óptico, transversal e sagital, sendo realizada uma média entre ambas para fins de análise estatística. Em suínos o plano sagital é mais difícil de se obter devido ao estrabismo divergente dos animais sob anestesia. No presente estudo procurou-se compensar esta limitação com uma medida adicional para cálculo da média de cada lado (NOD e NOE).

7 CONCLUSÕES

Ultrassom da bainha do nervo óptico apresenta correlação linear com PIC e é um parâmetro confiável na sua predição

A média dos valores de UBNO de cada lado (NO médio) é o melhor parâmetro para predição de PIC sob a fórmula: **PIC = 238,2 x NO médio - 80,5.**

O modelo de hipertensão intracraniana em suínos é factível e confiável na geração de hipertensão intracraniana em volumes de balão insuflado de 7 mL.

Ressangramento é um fator de pior prognóstico de HIC gerando valores maiores de PIC em hematomas de igual volume e localização.

A solução salina hipertônica a 3% infundida em bolus por bomba não reduz a pressão intracraniana de forma significativa.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26/06/2014, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **081/14** intitulado: **“Avaliação da pressão intracraniana pelo ultrassom da bainha do nervo óptico em modelo animal de hematoma intracerebral”** que utilizará **30** animais da espécie **suíno**, apresentado pelo Departamento de Neurologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei Nº 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Almir Ferreira Andrade

Pesquisador (a) Executante: Brasil Chian Ping Jeng

CEUA-FMUSP, 26 de Junho de 2014.

Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

9 REFERÊNCIAS

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.

Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, Kochanek PM, Miller HC, Partington MD, Selden NR, Warden CR, Wright DW; American Association for Surgery of Trauma; Child Neurology Society; International Society for Pediatric Neurosurgery; International Trauma Anesthesia and Critical Care Society; Society of Critical Care Medicine; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 5. Indications for intracranial pressure monitoring in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3 Suppl):S19-24.

Anand A, Pass A, Urfy MZ, Tang R, Cajavilca C, Calvillo E, Suarez JI, Venkatasubba Rao CP, Bershad EM. Optical coherence tomography of the optic nerve head detects acute changes in intracranial pressure. *J Clin Neurosci.* 2016;29:73-6. Anderson JT, Wisner DH, Sullivan PE, Matteucci M, Freshman S, Hildreth J, Wagner FC Jr.. Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short- and long-term effects. *J Trauma.* 1997;42(4):592-600.

Anderson RC, Kan P, Klimo P, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JR. Complications of intracranial pressure monitoring in children with head trauma. *J Neurosurg Pediatr.* 2004;101(2):53-8.

Andersson L, Sjölund J, Nilsson J. Flash visual evoked potentials are unreliable as markers of PIC due to high variability in normal subjects. *Acta Neurochir.* 2012;154(1):121-7.

Andrade AF, Paiva WS, Amorim RL, Figueiredo EG, Almeida AN, Brock RS, Bor-Seng-Shu E, Teixeira MJ. Continuous ventricular cerebrospinal fluid drainage with intracranial pressure monitoring for management of posttraumatic diffuse brain swelling. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):79-84.

Andrade AF, Paiva WS, Amorim RL, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(1):75-81.

Andrade AF, Soares MS, Patriota GC, Belon AR, Paiva WS, Bor-Seng-Shu E, Oliveira MD, Nascimento CN, Noletto GS, Alves AC Junior, Figueiredo EG, Otoch JP, Teixeira MJ. Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(10):802-6.

Azevedo MR. *Avaliação ultrassonográfica do diâmetro da bainha do nervo óptico em modelo experimental usando diferentes medicações anestésicas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2018.

Bacher A, Wei J, Grafe MR, Quast MJ, Zornow MH. Serial determinations of cerebral water content by magnetic resonance imaging after an infusion of hypertonic saline. *Crit Care Med*. 1998;26(1):108-14.

Badri S, Chen J, Barber J, Temkin NR, Dikmen SS, Chesnut RM, Deem S, Yanez ND, Treggiari MM. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2012; 38(11):1800-9.

Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, Black S, Crnko NT, Shek PN, Rizoli SB. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*. 2009;26(8):1227-40.

Ballantyne J, Hollman A, Hamilton R, Bradnam MS, Carachi R, Young DG, Dutton GN. Transorbital optic nerve sheath ultrasonography in normal children. *Clin Radiol*. 1999;54(11):740-2.

Ballantyne SA, O'Neill G, Hamilton R, Hollman AS. Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *Eur J Ultrasound*. 2002;15(3):145-9.

Ballesterio MF *Avaliação de método não invasivo para monitorização da pressão intracraniana em crianças e adolescentes portadores de hidrocefalia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2016.

Bäuerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol.* 2013;13:187.

Baurmann M. On the origin and clinical significance of retinal venous pulse. *Zusammenkunft Deutschen Ophthalmologie.* 1925;45:53-9.

Beare NA, Kampondeni S, Glover SJ, Molyneux E, Taylor TE, Harding SP, Molyneux ME. Detection of raised intracranial pressure by ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in African children. *Trop Med Int Health.* 2008;13(11):1400-4.

Behmanesh B, Setzer M, Noack A, Bartels M, Quick-Weller J, Seifert V, Freiman TM. Noninvasive epicutaneous transfontanelle intracranial pressure monitoring in children under the age of 1 year: a novel technique. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(3):372-6.

Belayev L, Saul I, Curbelo K, Busto R, Belayev A, Zhang Y, Riyamongkol P, Zhao W, Ginsberg MD. Experimental intracerebral hemorrhage in the mouse: histological, behavioral, and hemodynamic characterization of a double-injection model. *Stroke.* 2003;34(9):2221-7.

Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med.* 10(4),376-81.

Boev AN, Fountas KN, Karampelas I, Boev C, Machinis TG, Feltes C, Okosun I, Dimopoulos V, Troup C. Quantitative pupillometry: normative data in healthy pediatric volunteers. *J Neurosurg Pediatr.* 2005;103(6 Suppl):496-500.

Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma.* 2007;24(Suppl 1):S37-44.

Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J.. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1990;72(2):195-9.

Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28(1):1-5.

Büki B, Avan P, Lemaire JJ, Dordain M, Chazal J, Ribári O. Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements. *Hear Res.* 1996;94(1):125-39.

Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg.* 1981;55(4):550-3.

Cantore G, Guidetti B, Virno M. Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1964;21:278-283.

Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisooson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J.. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15.

Carvalho CF. Ultra-sonografia em pequenos animais. 1a. ed., São Paulo: Roca; 2004:1-2.

Cerri GG, Rocha DC. Ultrassonografia Abdominal. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1993:1-30.

Chambers IR, Siddique MS, Banister K, Mendelow AD. Clinical comparison of the Spiegelberg parenchymal transducer and ventricular fluid pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(3):383-5.

Chen H, Wang J, Mao S, Dong W, Yang H. A new method of intracranial pressure monitoring by EEG power spectrum analysis. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4):483-7.

Chesnut RM, Petroni G, Rondina C. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1751-2.

Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K, Celix JM, Cherner M, Hendrix T. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012; 367(26):2471-81.

Czarnik T, Gawda R, Kolodziej W, Latka D, Sznajd-Weron K, Weron R. Associations between intracranial pressure, intraocular pressure and mean arterial pressure in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries. *Injury*. 2009;40(1):33-9.

Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):813-21.

Desch LW. Longitudinal stability of visual evoked potentials in children and adolescents with hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(02):113-7.

Driessen C, Eveleens J, Bleyen I, Van Veelen ML, Joosten K, Mathijssen I. Optical coherence tomography: a quantitative tool to screen for papilledema in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 2014;30:1067-73.

Du R, Meeker M, Bacchetti P, Larson MD, Holland MC, Manley GT. Evaluation of the portable infrared pupillometer. *Neurosurgery*. 2005;57(1):198-203.

Dubost C, Geeraerts T. Possible pitfalls when measuring the optic nerve sheath with sonography. *J Surg Res*. 2012;173(1):e43-4.

Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1059-68.

Dubourg J, Messerer M, Karakitsos D, Rajajee V, Antonsen E, Javouhey E, Cammarata A, Cotton M, Daniel RT, Denaro C, Douzinas E, Dubost C, Berhouma M, Kassai B, Rabilloud M, Gullo A, Hamlat A, Kouraklis G, Mannanici G, Marill K, Merceron S, Poularas J, Ristagno G, Noble V, Shah S, Kimberly H, Cammarata G, Moretti R, Geeraerts T. Individual patient data systematic review and meta-analysis of optic nerve sheath diameter ultrasonography for detecting raised intracranial pressure: protocol of the ONSD research group. *Syst Rev.* 2013;2:62.

Enrione MA. Current concepts in the acute management of severe pediatric head trauma. *Clin Ped Emerg Med.* 2001;2:28-40.

Figaji AA, Zwane E, Fieggen AG, Siesjo P, Peter JC. Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury. *Surg Neurol.* 2009;72(4):389-94.

Filloux F, Dean M, Kirsch JR. Monitoring the central nervous system. In: Rogers MC. Textbook of pediatric intensive care. 3a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:667-98.

Firsching R, Schütze M, Motschmann M, Behrens-Baumann W. Venous ophthalmodynamometry: a noninvasive method for assessment of intracranial pressure. *J Neurosurg.* 2000;93(1):33-6.

Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, Jacquot C, Payen JF. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008;36(3):795-800.

Frank AM, Alexiou C, Hulin P, Janssen T, Arnold W, Trappe AE. Non-invasive measurement of intracranial pressure changes by otoacoustic emissions (OAEs)—a report of preliminary data. *Zentralbl Neurochir*. 1999;61(4):177-80.

Friess SH, Ralston J, Eucker SA, Helfaer MA, Smith C, Margulies SS. Neurocritical care monitoring correlates with neuropathology in a swine model of pediatric traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011;69(5):1139-47.

Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Hartl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1433-41.

Gass A, Barker GJ, Riordan-Eva P, MacManus D, Sanders M, Tofts PS, McDonald WI, Moseley IF, Miller DH. MRI of the optic nerve in benign intracranial hypertension. *Neuroradiology*. 1996;38(8):769-73.

Geeraerts T, Duranteau J, Benhamou D. Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure: the papilloedema revisited. *Crit Care*. 2008a;12(3):150.

Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigue B, Duranteau J, Benhamou D. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:1704-11.

Geeraerts T, Newcombe VF, Coles JP, Abate MG, Perkes IE, Hutchinson PJ, Outtrim JG, Chatfield DA, Menon DK. Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Crit Care*. 2008;12(5):R114.

Gibby WA, Cohen MS, Goldberg HI, Sergott RC. Pseudotumor cerebri: CT findings and correlation with vision loss. *Am J Roentgenol*. 1993;160(1):143-6.

Girisgin AS, Kalkan E, Kocak S, Cander B, Gul M, Semiz M. The role of optic nerve ultrasonography in the diagnosis of elevated intracranial pressure. *Emerg Med J*. 2007;24(4):251-4.

Goeres P, Zeiler FA, Unger B, Karakitsos D, Gillman LM. Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers. *J Crit Care*. 2016;31(1):168-71.

Halleivi H, Abraham AT, Barreto AD, Grotta JC, Savitz SI. The spot sign in intracerebral hemorrhage: the importance of looking for contrast extravasation. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:217-20.

Hamilton DR, Sargsyan AE, Melton SL, Garcia KM, Oddo B, Kown DS, Feiveson AH, Dulchavsky SA. Sonography for determining optic nerve sheath diameter. *J Ultrasound Med*. 2011;30(5):651-9.

Han J, Wang X, Yan T, Li Y, Song M. A novel method of temperature compensation for piezoresistive microcantilever-based chips. *Rev Sci Instrum*. 2012;83(3):035002.

Hanlo PW, Gooskens RH, Faber JA, Peters RJ, Hermesen AA, Nijhuis IJ, Vandertop WP, Tulleken CA, Willemse J. Relationship between anterior fontanelle pressure measurements and clinical signs in infantile hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(4):200-9.

Hansen HC, Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg.* 1997;87(1):34-40.

Heckmann JG, Weber M, Jünemann AG, Neundörfer B, Mardin CY. Laser scanning tomography of the optic nerve vs CSF opening pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2004;62(7):1221-3.

Hedges TR. Papilledema: its recognition and relation to increased intracranial pressure. *Surv Ophthalmol.* 1974;19(4):201-23.

Hedges TR, Zaren HA. The relationship of optic nerve tissue pressure to intracranial and systemic arterial pressure. *Am J Ophthalmol.* 1973;75(1):90-8.

Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(3):325-32.

Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatr Radiol.* 1996;26(10):701-5.

Hemmer R. Comparative studies on the drug-induced decrease in cerebral pressure. *Med Klin*. 1961;56:105-8.

Hiler M, Czosnyka M, Hutchinson P, Balestreri M, Smielewski P, Matta B, Pickard JD. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2006;104(5):731-7.

Hinson HE, Stein D, Sheth KN. Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *J Intensive Care Med*. 2013;28(1):3-11.

Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;92(6):1016-22.

Huang QB, Zhang Y, Su YH, Zhang ZL, Wang GH, Li XG. Prognostic correlation of intracranial pressure monitoring in patients with severe craniocerebral injury. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93(23):1788-90.

Ilie LA, Thomovsky EJ, Johnson PA, Bentley RT, Heng HG, Lee HC, Moore GE. Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs. *Am J Vet Res*. 2015;76(8):724-31.

Jacks AS, Miller NR. Spontaneous retinal venous pulsation: aetiology and significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):7-9.

Javid M, Settlage P. Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1956;160(11):943-9.

Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Nath FP, Teasdale GM. Experimental intracerebral haematoma: the role of blood constituents in early ischaemia. *Br J Neurosurg.* 1990;4(1):45-51.

Jerin C, Berman A, Krause E, Ertl-Wagner B, Gürkov R. Ocular vestibular evoked myogenic potential frequency tuning in certain Meniere's disease. *Hear Res.* 2014;310:54-9.

Kamel H, Navi B, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU. Hypertonic NaCl versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2011;39(3):554-9.

Kampfl A, Pfausler B, Denchev D, Jaring P, Schmutzhard E. Near infrared spectroscopy (NIRS) in patients with severe brain injury and elevated intracranial pressure. *Acta Neurochir Suppl.* 1997;70:112-4.

Kasapas K, Diamantopoulou A, Pentilas N, Papalois A, Douzinas E, Kouraklis G, Slama M, Terkawi AS, Blaivas M, Sargsyan AE, Karakitsos D. Invasive and ultrasound based monitoring of the intracranial pressure in an experimental model of epidural hematoma progressing towards brain tamponade on rabbits. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:504248.

Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ 3rd, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma.* 2009;67(2):277-82.

Kiesler J, Ricer R. The abnormal fontanel. *Am Fam Physician*. 2003;67(12):2547-52.

Kim H, Yu T, Cam-Etoz B, van Groen T, Hubbard WJ, Chaudry IH (2016) Treatment of traumatic brain injury with 17 α -ethinylestradiol-3-sulfate in a rat model. *J Neurosurg*. 2017;127(1):23-31.

Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med*. 2008;15(2):201-4.

Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2a ed. Blackwell Science: Massachusetts; 2006:502.

Kirsch JR, Traystman RJ, Rogers MC. Cerebral blood flow measurement techniques in infants and children. *Pediatrics* 1985;75(5):887-95.

Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 2008;70(13):1023-9.

Kristiansson H, Nissborg E, Bartek J Jr, Andresen M, Reinstrup P, Romner B. Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(4):372-385.

Kruse FE, Burk RO, Völcker HE, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1320-4.

Larson MD, Muhiudeen I. Pupillometric analysis of the absent light reflex. *Arch Neurol*. 1995;52(4):369-72.

Lashutka MK, Chandra A, Murray HN, Phillips GS, Hiestand BC. The relationship of intraocular pressure to intracranial pressure. *Ann Emerg Med*. 2004;43(5):585-91.

Lehman RA, Krupin T, Podos SM. Experimental effect of intracranial hypertension upon intraocular pressure. *J Neurosurg*. 1972;36(1):60-6.

Levin BE. The clinical significance of spontaneous pulsations of the retinal vein. *Arch Neurol*. 1978;35(1):37-40.

Levitt MR, Osbun JW, Kim LJ. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2013;79(5-6):600-1.

Li Z, Yang Y, Lu Y, Liu D, Xu E, Jia J, Yang D, Zhang X, Yang H, Ma D, Wang N. Intraocular pressure vs intracranial pressure in disease conditions: a prospective cohort study (Beijing iCOP study). *BMC Neurol*. 2012;12:66.

Liasis A, Thompson DA, Hayward R, Nischal KK. Sustained raised intracranial pressure implicated only by pattern reversal visual evoked potentials after cranial vault expansion surgery. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39(2):75-80.

London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):44-53.

Lupetin AR, Davis DA, Beckham I, Dash N. Transcranial doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics*. 1995;15(1):179-91.

Major R, Girling S, Boyle A. Ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in patients with a clinical suspicion of raised intracranial pressure. *Emerg Med J*. 2011;28(8):679-81.

Malayeri AA, Bavarian S, Mehdizadeh M. Sonographic evaluation of optic nerve diameter in children with raised intracranial pressure. *J Ultrasound Med*. 2005;24(2):143-7.

Manley GT, Rosenthal G, Lam M, Morabito D, Yan D, Derugin N, Bollen A, Knudson MM, Panter SS. Controlled cortical impact in swine: pathophysiology and biomechanics. *J Neurotrauma*. 2006;23(2):128-39.

Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringer MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology*. 1999;52(3):583-7.

Marshall I, MacCormick I, Sellar R, Whittle I. Assessment of factors affecting MRI measurement of intracranial volume changes and elastance index. *Br J Neurosurg*. 2008;22(3):389-97.

Maude RR, Hossain MA, Hassan MU, Osbourne S, Sayeed KL, Karim MR, Samad R, Borooah S, Dhillon B, Day NP, Dondorp AM, Maude RJ. Transorbital sonographic evaluation of normal optic nerve sheath diameter in healthy volunteers in Bangladesh. *PLoS One*. 2013;8(12):e81013.

McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2a ed. New York: Chapman and Hall; 1989:511.

Melo JRT, Di Rocco F, Blanot S, Cuttaree H, Sainte-Rose C, Oliveira-Filho J, Zerah M, Meyer PG. Transcranial Doppler can predict intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injuries. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(6):979-84.

Michaud LJ, Rivara FP, Grady MS, Reay DT. Predictors of survival and severity of disability after severe brain injury in children. *Neurosurgery.* 1992;31(2):254-64.

Moretti R, Pizzi B. Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(6):644-52.

Morris KP, Forsyth RJ, Parslow RC, Tasker RC, Hawley CA; UK Paediatric Traumatic Brain Injury Study Group; Paediatric Intensive Care Society Study Group. Intracranial pressure complicating severe traumatic brain injury in children: monitoring and management. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1606-12.

Muehlmann M, Koerte IK, Laubender RP, Steffinger D, Lehner M, Peraud A, Heinen F, Kiefer M, Reiser M, Ertl-Wagner B. Magnetic resonance-based estimation of intracranial pressure correlates with ventriculoperitoneal shunt valve opening pressure setting in children with hydrocephalus. *Invest Radiol.* 2013;48(7):543-47.

Muizelaar JP, Lutz HA 3rd, Becker DP. Effect of mannitol on PIC and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg.* 1984;61(4):700-6.

Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, Poca MA, Pedraza S, Sahuquillo J, Garnacho A. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma.* 2000;17(1):41-51.

Nakagawa K, Chang CW, Koenig MA, Yu M, Tokumaru S. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline in children with severe traumatic brain injury. *J Clin Anesth.* 2012;24:318-23.

Nakamura T, Xi GH, Hua Y, Hoff JT, Keep RF. Nestin expression after experimental intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2003;981:108-17.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. 4 ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.

Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1109-13.

Nusbaum DM, Brady KM, Kibler KK, Blaine Easley R. Acute hypercarbia increases the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in a porcine model. *Neurol Res.* 2016;38(3):196-204.

Oddo M, Levine JM, Frangos S, Carrera E, Maloney-Wilensky E, Pascual JL, Kofke WA, Mayer SA, LeRoux PD. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):916-20.

Orakcioglu B, Kentar MM, Schiebel P, Uozumi Y, Unterberg A, Sakowitz OW. Perihemorrhagic ischemia occurs in a volume-dependent manner as assessed by multimodal cerebral monitoring in a porcine model of intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2015;22(1):133-9.

Padayachy L, Brekken R, Fieggen A, Selbekk T. Pulsatile dynamics of the optic nerve sheath and intracranial pressure: an exploratory in vivo investigation. *Neurosurgery*. 2016c;79(1):100-7.

Padayachy L, Padayachy V, Galal U, Grey R, Fieggen G. The relationship between transorbital ultrasound measurement of the optic nerve sheath diameter (ONSD) and invasively measured PIC in children. Part I: repeatability, observer variability and general analysis. *Childs Nerv Syst*. 2016b;32(10):1769-78.

Padayachy LC, Figaji AA, Bullock MR. Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(4):441-52.

Padayachy LC, Kilborn T, Carrara H, Figaji A, Fieggen G. Change in optic nerve sheath diameter as a radiological marker of outcome from endoscopic third ventriculostomy in children. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(5):721-8.

Padayachy LC, Padayachy V, Galal U, Pollock T, Fieggen AG. The relationship between optic nerve sheath diameter (ONSD) measurement and invasively measured PIC. Part II: age related ONSD cut-off values and patency of the anterior fontanelle. *Childs Nerv Syst.* 2016a;32(10):1779-85.

Pairaudeau PW, Smith SL, Hames TK, Hall MA. Strain-gauge fontanometry--an advance in non-invasive intracranial pressure measurement. *Clin Phys Physiol Meas.* 1990;11(2):125-34.

Paiva WS, de Andrade AF, Amorim RL, Figueiredo EG, Matushita H, Teixeira MJ. Intracranial pressure monitoring in children with fulminant hepatic failure. *Rev Neurol.* 2009;48(3):134-6.

Paiva WS. *Considerações sobre o modelo experimental de hipertensão intracraniana e avaliação do sistema de microchip para monitoração de pressão epidural* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2014.

Peters RJA, Hanlo PW, Gooskens RHJ, Braun KPJ, Tulleken CAF, Willemse J. Non-invasive PIC monitoring in infants: the Rotterdam Teletransducer revisited. *Childs Nerv Syst.* 2005;11(4):207-13.

Poca MA, Martínez-Ricarte F, Sahuquillo J, Lastra R, Torné R, Armengol MS. Intracranial pressure monitoring with the Neurodur-P epidural sensor: a prospective study in patients with adult hydrocephalus or idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 2008;108(5):934-42.

Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD, DeWitt DS. Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass. *Anesthesiology*. 1991;75(2):319-27.

Qureshi AI, Suarez JL, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma*. 1999; 47(4):659-65.

Raboel PH, Bartek J, Andresen M, Bellander BM, Romner B. Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods—a review. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:950393.

Ragauskas A, Daubaris G, Dziugys A, Azelis V, Gedrimas V. Innovative non-invasive method absolute intracranial pressure measurement without calibration. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:357-61.

Ragauskas A, Daubaris G, Ragaisis V, Petkus V. Implementation of non-invasive brain physiological monitoring concepts. *Med Eng Phys*. 2003;25(8):667-78.

Ragauskas A, Matijosaitis V, Zakelis R, Petrikonis K, Rastenyte D, Piper I, Daubaris G. Clinical assessment of noninvasive intracranial pressure absolute value measurement method. *Neurology*. 2012;87(21):1684-91.

Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):506-15.

Raksin PB, Alperin N, Sivaramakrishnan A, Surapaneni S, Lichtor T. Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches. *Neurosurg Focus*. 2003;14(4):e4.

Reed MJ, Browning JG, Wilkinson AG, Beattie T. Can we abolish skull X-rays for head injury? *Arch Dis Child*. 2005;90(8):859-64.

Reid A, Marchbanks RJ, Burge DM, Martin AM, Bateman DE, Pickard JD, Brightwell AP. The relationship between intracranial pressure and tympanic membrane displacement. *Br J Audiol*. 1990;24(2):123-9.

Robba C, Donnelly J, Bertuetti R, Cardim D, Sekhon MS, Aries M, Smielewski P, Richards H, Czosnyka M. Doppler non-invasive monitoring of pic in an animal model of acute intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2015;23(3):419-26.

Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Völcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology*. 1998;101(6):1044-9.

Rosenberg JB, Shiloh AL, Savel RH, Eisen LA. Non-invasive methods of estimating intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):599-608.

Rosenfeld JP, Owen RL. Instrumental conditioning of photic evoked potentials: mechanisms and properties of late component modification. *Physiol Behav*. 1972;9(5):851-8.

Sajjadi SA, Harirchian MH, Sheikhabahaei N, Mohebbi MR, Malekmadani MH, Saberi H. The relation between intracranial and intraocular pressures: study of 50 patients. *Ann Neurol*. 2006;59(5):867-70.

Salman MS. Can intracranial pressure be measured non-invasively? *Lancet*. 1997;350(9088):1367.

Samuel M, Burge DM, Marchbanks RJ. Quantitative assessment of intracranial pressure by the tympanic membrane displacement audiometric technique in children with shunted hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg*. 1998;8(4):200-7.

Schatzmann C, Heissler HE, König K, Klinge-Xhemajli P, Rickels E, Mühling M, Börschel M, Samii M. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:31-3.

Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisen L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):705-11.

Sekhon MS, Griesdale DE, Robba C, McGlashan N, Needham E, Walland K, Shook AC, Smielewski P, Czosnyka M, Gupta AK, Menon DK. Optic nerve sheath diameter on computed tomography is correlated with simultaneously measured intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1267-74.

Shapiro K. Increased intracranial pressure. In: Levin D, Morriss F, Fletcher J. Essentials of pediatric intensive care. 2a ed. Nova Iorque: Churchill Livingstone; 1997:43-7.

Shetty AK, Desselle BC, Craver RD, Steele RW. Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics*. 1999; 103(6 Pt 1):1284-7.

Shi Y, Li Z, Zhang S, Xie M, Meng X, Xu J, Liu N, Tang Z. Establishing a model of supratentorial hemorrhage in the piglet. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(1):33-40.

Shimbles S, Dodd C, Banister K, Mendelow AD, Chambers IR. Clinical comparison of tympanic membrane displacement with invasive intracranial pressure measurements. *Physiol Meas*. 2005;26(6):1085-92.

Silverman CA, Linstrom CJ. How to measure cerebrospinal fluid pressure invasively and noninvasively. *J Glaucoma*. 2013;22:S26-8.

Sinar EJ, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. *J Neurosurg*. 1987;66(4):568-76.

Skippen P, Seear M, Poskitt K, Kestle J, Cochrane D, Annich G, Handel J. Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med*. 1997;25(8):1402-9.

Skoglund K, Enblad P, Marklund N. Monitoring and sedation differences in the management of severe head injury and subarachnoid hemorrhage among neurocritical care centers. *J Neurosci Nurs*. 2013;45(6):360-8.

Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J*. 2009;26(9):630-4.

Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care*. 2008;12(3):R67.

Spentzas T, Henricksen J, Patters AB, Chaum E. Correlation of intraocular pressure with intracranial pressure in children with severe head injuries. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(5):593-8.

Steinborn M, Friedmann M, Hahn H, Hapfelmeier A, Macdonald E, Warncke K, Saleh A. Normal values for transbulbar sonography and magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath diameter (ONSD) in children and adolescents. *Ultraschall Med*. 2015;36(1):54-8.

Steinborn M, Friedmann M, Makowski C, Hahn H, Hapfelmeier A, Juenger H. High resolution transbulbar sonography in children with suspicion of increased intracranial pressure. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(4):655-60.

Strumwasser A, Kwan RO, Yeung L, Miraflor E, Ereso A, Castro-Moure F, Patel A, Sadjadi J, Victorino GP. Sonographic optic nerve sheath diameter as an estimate of intracranial pressure in adult trauma. *J Surg Res*. 2011;170(2):265-71.

Sussman BJ, Barber JB, Goald H. Experimental intracerebral hematoma. Reduction of oxygen tension in brain and cerebrospinal fluid. *J Neurosurg.* 1974;41:177- 86.

Takasugi S, Ueda S, Matsumoto K. Chronological changes in spontaneous intracerebral hematoma—an experimental and clinical study. *Stroke.* 1985;16(4):651-8.

Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med.* 2007;49:508-14.

Taylor WR, Chen JW, Meltzer H, Gennarelli TA, Kelbch C, Knowlton S, Richardson J, Lutch MJ, Farin A, Hults KN, Marshall LF. Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury: technical note. *J Neurosurg.* 2003;98(1):205-13.

Thongrong C, Kong N, Govindarajan B, Allen D, Mendel E, Bergese SD. Current purpose and practice of hypertonic saline in neurosurgery: A review of the literature. *World Neurosurg.* 2014;82(6):1307-18.

Trick GL, Vesti E, Tawansy K, Skarf B, Gartner J. Quantitative evaluation of papilledema in pseudotumor cerebri. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(10):1964--71.

Tuite GF, Chong WK, Evanson J, Narita A, Taylor D, Harkness WF, Jones BM, Hayward RD. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996a;38(2):272-8.

Tuite GF, Evanson J, Chong WK, Thompson DN, Harkness WF, Jones BM, Hayward RD. The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996b;39(4):691-9.

Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, Holcroft JW. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg*. 1993;128(9):1003-11.

Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, Martin C. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1683-7.

Videen TO, Zazulia AR, Manno EM, Derdeyn CP, Adams RE, Diringer MN, Powers WJ. Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke. *Neurology*. 2001;57(11):2120-2.

Vidyasagar D, Raju TN, Chiang J. Clinical significance of monitoring anterior fontanel pressure in sick neonates and infants. *Pediatrics*. 1978;62(6):996-9.

Voss SE, Horton NJ, Tabucchi TH, Folowosele FO, Shera CA. Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2006;4(3):251-7.

Voulgaris SG, Partheni M, Kaliora H, Haftouras N, Pessach IS, Polyzoidis KS. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Ann Transplant*. 2005;11(2):CR49-52.

Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma*. 1997;42(suppl 5):S61-5.

Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Early metabolic alterations in edematous perihematoma brain regions following experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;88(6):1058-65.

Wang L, Feng L, Yao Y, Wang Y, Chen Y, Feng J, Xing Y. Optimal optic nerve sheath diameter threshold for the identification of elevated opening pressure on lumbar puncture in a Chinese population. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117939.

Warnat J, Liebsch G, Stoerr EM, Brawanski A. Visualisation of cortical pO₂ during an epidural mass lesion in rodents. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:393-7.

Wealthall SR, Smallwood R. Methods of measuring intracranial pressure via the fontanelle without puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(1):88-96.

Weerakkody RA, Czosnyka M, Zweifel C, Castellani G, Smielewski P, Brady K, Pickard JD, Czosnyka Z. Near infrared spectroscopy as possible non-invasive monitor of slow vasogenic PIC waves. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:181-5.

White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1836-46.

Willerson JT, Watson JT, Hutton I, Fixler DE, Curry GC, Templeton GH. The influence of hypertonic mannitol on regional myocardial blood flow during acute and chronic myocardial ischemia in anesthetized and awake intact dogs. *J Clin Invest*. 1975;55(5):892-902.

Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebro-spinal-fluid pressure. *J Neurosurg*. 1962;19:1038-43.

Wong SH, White RP. The clinical validity of the spontaneous retinal venous pulsation. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(1):17-20.

Wu X, Ji Z. Non-invasive detection for intracranial high pressure with FVEP picked-up by independent component analysis. *J Biomed Eng*. 2007;24(5):1015-8.

Xi G, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, de Courten-Myers GM, Broderick JP, Brott TG, Hoff JT. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29(12):2580-6.

Xi G, Hua Y, Keep RF, Younger JG, Hoff JT. Systemic complement depletion diminishes perihematoma brain edema in rats. *Stroke*. 2001;32(1):16277.

Yavin D, Luu J, James MT, Roberts DJ, Sutherland GR, Jette N, Wiebe S. Diagnostic accuracy of intraocular pressure measurement for the detection of raised intracranial pressure: meta-analysis: a systematic review. *J Neurosurg*. 2014;121(3):680-7.

York D, Legan M, Benner S, Watts C. Further studies with a noninvasive method of intracranial pressure estimation. *Neurosurgery*. 1984;14(4):456-61.

York DH, Pulliam MW, Rosenfeld JG, Watts C. Relationship between visual evoked potentials and intracranial pressure. *J Neurosurg*. 1981;55(6):909-16.

Ziai WC, Toung TJ, Bhardwaj A. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? *J Neurol Sci*. 2007;261(1-2):157-66.

Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Smielewski P. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):1963-8.

Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996;8(2):175-7.