UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

Gustavo Henrique Frigieri Vilela

**Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo
para monitorar a pressão intracraniana.**

São Carlos

2010

GUSTAVO HENRIQUE FRIGIERI VILELA

**Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a
pressão intracraniana.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada - opção Física Biomolecular.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Mascarenhas.

São Carlos

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca e Informação IFSC/USP

Vilela, Gustavo Henrique Frigieri.

Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana. / Gustavo Henrique Frigieri Vilela; orientador Sergio Mascarenhas - São Carlos, 2010.

126p.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Física – Área de concentração: Física Aplicada – Opção Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Gustavo Henrique Frigieri Vilela

Tese apresentada ao Instituto de Física de
São Carlos da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada -
Opção: Física Biomolecular.

Aprovado(a) em: 02.12.2010

Comissão Julgadora

Prof(a). Dr(a). Sergio Mascarenhas Oliveira

Instituição: IEA/USP

Assinatura

Prof(a). Dr(a). Alberto Tannús

Instituição: IFSC/USP

Assinatura

Prof(a). Dr(a). Benedito Honório Machado

Instituição: FMRP/USP

Assinatura

Prof(a). Dr(a). Koichi Sameshima

Instituição: FM/USP

Assinatura

Prof(a). Dr(a). Roberto Mário Machado Verzola

Instituição: UFSCar

Assinatura

*À minha família, que em todos os momentos esteve ao meu lado,
à Lígia que sempre acreditou em mim, com todo companheirismo e amor,
ao Prof. Sérgio, que me mostrou o verdadeiro significado da expressão
" Pai Científico" .*

AGRADECIMENTOS

Aqui gostaria de agradecer todas as pessoas que fizeram parte deste trabalho, e a elas dedico cada página desta tese.

À minha mãe Mara, minha tia Vilma, minha prima Brenda e meus tios Sérgio e João, por toda a força e paciência em entender minha ausência durante o doutorado, e por sempre estarem prontos para me receber com todo amor e carinho quando retornava à nossa casa.

Aos meus avôs Avelino e Maria, por sempre estarem ao meu lado e apoiarem meus estudos com toda dedicação e carinho, possibilitando que chegasse até aqui.

À Lígia, meu amor, e sua família Mirian, Sílvio, Vó Tita, Flávia, Guilherme, Alexandre, Cida e Henrique por sempre estarem presentes através de conselhos e nos momentos de descontração.

À Yvone e Paulo Mascarenhas, por todo apoio durante o trabalho.

À professora Keico Nonaka, por todo auxílio, paciência e carinho durante a realização dos experimentos desta tese, ao seu técnico Sérgio e toda a equipe do Laboratório de Neuroendocrinologia.

Ao meu amigo e companheiro Charles Chenwei Wang, parceiro de todas as horas e colaborador essencial para este trabalho.

Ao meu amigo, conselheiro e exemplo Wilson Seluque por acreditar em mim e no trabalho, e principalmente pela amizade.

À Telma, D. Marina, Marina e Alex por me receberem de forma tão carinhosa em seu lar em minhas viagens de trabalho.

À Família Seluque, Wilson, Marlene, Guilherme e Amanda pela amizade, paciência e apoio.

Ao Instituto de Física por proporcionar a realização desta tese de doutorado, e todos os professores com quem tive o prazer de conviver.

Ao Instituto de Estudos Avançados, por todo o apoio e suporte durante o trabalho, agradeço de maneira especial ao Professor Roberto Mendonça Faria, Professora Yvonne Mascarenhas, Maria Vicentini, Rose, Lúcia e Alfonso.

Ao Professor Alberto Tannús e toda sua equipe pelo auxílio.

Ao Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, na figura do Professor Doutor Benedicto Oscar Colli e toda a sua equipe, por proporcionar estágio na cirurgia de animais de pequeno porte e a realização de vários experimentos com nosso equipamento.

À Escola de Engenharia de São Carlos – USP, na figura dos professores Toshiaki Takeia, Luiz Vareda e toda a equipe por todo apoio.

Ao Departamento de Fisiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, de forma especial ao Professor Dr. José Vanderlei Menani, Mariana Rauar e toda sua equipe, pela ajuda experimental e suporte teórico na realização dos trabalhos presentes nesta tese.

Ao Professor Doutor Marcos Tatagiba da Faculdade de Medicina da Universidade de Tübingen/Alemanha, pela recepção e pelo interesse neste trabalho.

Aos meus amigos destes anos de pós-graduação, que tornaram minha caminhada até aqui mais suave e agradável: Fabio Pastor, Luiz Eduardo Damiano, Paula Fregonezi, Belda, Muna Odeh, Koji Tanaka, Danilo Cardim, Lígia Kiyuna, Olavo Santos, Leonardo Brabo, Blane, Daniel, Bel, Prof. Valtencir Zucolotto, Prof. Tadeu Rantin, Prof. Verzola e todos os outros com quem tive o prazer de conviver durante este tempo.

À Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFSCar e ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, por confiarem no nosso trabalho.

Agradeço também à CAPES e FAPESP, que acreditaram no projeto e financiaram os trabalhos.

E a Deus, que tornou tudo possível.

" Ele não sabia que era impossível. Foi lá e fez. "

Jean Cocteau"

RESUMO

VILELA, G. H. F. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana**. 2010. 126 p. Tese (Doutorado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

A pressão intracraniana (PIC) é um dos principais parâmetros neurológicos em animais e humanos. A PIC é uma função da relação entre o conteúdo da caixa craniana (parênquima cerebral, líquido cefalorraquiano e sangue) e o volume do crânio. O aumento da PIC (hipertensão intracraniana) pode acarretar graves efeitos fisiológicos ou até mesmo o óbito em pacientes que não receberem rapidamente os devidos cuidados, os quais incluem o monitoramento em tempo real da PIC. Todos os métodos de monitoramento da PIC atualmente utilizados são invasivos, ou seja, é necessário introduzir um sensor de pressão no sistema nervoso central, acarretando aos pacientes riscos de infecções e traumas decorrentes do método. Neste trabalho desenvolvemos um método minimamente invasivo de monitoramento da pressão intracraniana, que consiste na utilização de sensores de deformação do tipo “strain gauge” fixados sobre a calota craniana. Os sinais oriundos deste sensor foram amplificados, filtrados e enviados para um computador com software apropriado para análise e armazenamento dos dados. O trabalho aqui apresentado objetivou os testes “*in vivo*” do sistema, onde foi utilizada mais de uma centena de animais em diversos testes, sendo que em todos os casos os resultados foram satisfatórios, apontando a eficácia do método.

Palavras chave: Pressão Intracraniana, Instrumentação médica, PIC, Monitoramento minimamente invasivo, extensômetro.

ABSTRACT

VILELA, G. H. F. **Development of a minimally invasive system to monitor the intracranial pressure**. 2010. 126p. Tese (Doutorado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

The intracranial pressure (ICP) is one of the most important neurological parameter in animals and humans. The ICP is a function of the relation between the contents of the skull (brain parenchyma, cerebrospinal fluid and blood) and the volume of the skull. The increase in ICP (intracranial hypertension) may cause serious physiological effects and death in patients that do not receive appropriate care quickly, which includes real-time monitoring of ICP. All monitoring methods currently used in ICP are invasive, ie requiring invasion of the central nervous system by a pressure sensor, causing infections and traumas risks to patients. In this work we present a new minimally invasive method to monitor the intracranial pressure. This uses strain gauge deformation sensors, externally glued on the skull. The signal from this sensor is amplified, filtered and sent to a computer with appropriate software for analysis and data storage. “In vitro” and “in vivo” experiments let to the following results: (1) Our minimally invasive system is capable of adequately monitoring the ICP. (2) The measurements are in real and online time providing excellent signal and stability. (3) Simultaneous comparison with invasive methods not only validated our results but showed increased performance. The equipment cost effective will allow the use of our system in the Public Health System, with a important social aspect of our contribution.

Keywords: Intracranial Pressure, Medical instrumentation, ICP, minimally invasive monitoring, strain gauge.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escola de Athenas de Rafael, Musei Vaticani.....	23
Figura 2 - Circulação do líquido no interior do crânio e coluna.....	35
Figura 3 - Localização dos sensores invasivos.....	40
Figura 4 - Localização dos sensores invasivos.....	41
Figura 5 - Exemplo de imagem mostrando o desvio das estruturas normais.....	44
Figura 6 - Esquema simplificado do equipamento.....	47
Figura 7 - Extensômetro tipo SR-4 de lâmina impressa.....	49
Figura 8 - Instalação dos sensores no crânio.....	55
Figura 9 - Sistema para medida da deformação óssea.....	56
Figura 10 - Representação esquemática do modelo de variação da pressão intracraniana através de manobras posturais.....	59
Figura 11 - Animal com monitoramento simultâneo do sistema minimamente invasivo e do sensor intraparenquimatoso da Codman.....	64
Figura 12 - Animal monitorado com o nosso sistema e o intraparenquimatoso da Aesculap.....	65
Figura 13 - Medida do osso craniano. Teste de histerese óssea.....	74
Figura 14 - Variação da PIC através de manobras posturais.....	80
Figura 15 - Variação da PIC através de manobras posturais.....	81
Figura 16 - Comparação entre os 3 protótipos desenvolvidos através de variações posturais em ratos Wistar.....	84
Figura 17 - Testes das colas a base de Cianoacrilato.....	86
Figura 18 - Simulação de hidrocefalia em ratos Wistar.....	93
Figura 19 - Simulação de tumor intracraniano.....	96
Figura 20 - Comparação do sistema minimamente invasivo com o intraparenquimatoso da Codman.....	101
Figura 21 - Comparação do método minimamente invasivo com o sistema intraparenquimatoso da Aesculap.....	103
Figura 22 - Sinais fisiológicos.....	109
Figura 23 - Primeiros Instrumentos de Monitoramento da PIC.....	111

Figura 24 - Primeiro paciente com monitoramento da PIC.....	112
Figura 25 - Curva obtida por Pierre Janny em 1950.....	112
Figura 26 - Primeiras análises das ondas da PIC.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

Símbolos / Abreviatura	Descrição
AC	Corrente alternada
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente vascular cerebral
cm	Centímetro (m/100)
CO ₂	Dióxido de Carbono ou gás carbônico
CTI	Centro de terapia intensiva
ERA	Elevação da região anterior
ERP	Elevação da região posterior
FeSBE	Federação de Sociedades de Biologia Experimental
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
g	Grama
HIC	Hipertensão intracraniana
ICP	Intracranial Pressure
K ⁺	Íon potássio
Kg	Quilograma (1000g)
LCR	Líquido cefalorraquiano
mg	Miligramas (g/1000)
ml	Mililitros (Litro/1000)
mmHg	Milímetros de mercúrio
mV	Milivolt (V/1000)
Na ⁺	Íon sódio
°	Graus
O ₂	Oxigênio
PAM	Pressão arterial média
pH	Potencial de hidrogênio, mede a acidez ou basicidade das soluções
PIC	Pressão Intracraniana
PICMI	PIC Minimamente Invasivo – Nomenclatura dada ao equipamento desenvolvido neste trabalho.
PMMA	Polimetilmetacrilato
PPC	Pressão de perfusão cerebral
PV	Pressão venosa
RNM	Ressonância nuclear magnética
RVC	Resistência vascular cerebral
SR-4	Simmons e Ruge tipo 4 – Modelo do sensor utilizado.
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo cranioencefálico
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
USP	Universidade de São Paulo
V	Volt

SUMÁRIO

1 Introdução.....	29
1.1 A Pressão intracraniana (PIC).....	31
1.2. Métodos invasivos de monitoramento da pressão intracraniana.....	39
1.3. Métodos alternativos para o monitoramento da pressão intracraniana.....	42
1.4. Monitoramento da PIC de forma minimamente invasiva.....	46
Materiais e Métodos.....	51
2.1. Materiais e Reagentes.....	53
2.2. Métodos.....	54
2.2.1. Medidas da Expansão Craniana “ <i>in vitro</i> ”.....	54
2.2.2. Anestesia.....	57
2.2.3. Cirurgia para instalação do sensor.....	57
2.2.4. Manobras Posturais.....	58
2.2.5. Análise dos protótipos.....	59
2.2.6. Teste das colas a base de cianoacrilato.....	60
2.2.7. Simulações de Patologias.....	61
2.2.7.1. Hidrocefalia.....	61
2.2.7.2. Simulação tumoral.....	62
2.2.8. Comparação com métodos Invasivos.....	62
2.2.8.1. Comparação com o equipamento Codman.....	63
2.2.8.2. Comparação com o equipamento Aesculap.....	64
3. Doutrina Monro-Kellie.....	69
3.1. Nova contribuição à Doutrina Monro-Kellie.....	73
3.2. Discussão: Expansibilidade craniana.....	76
4. Testes “ <i>in vivo</i> ”.....	79
4.1. Manobras posturais.....	79

4.2. Análise dos protótipos.....	82
4.3. Testes das colas a base de Cianoacrilato.....	85
Simulação de Patologias.....	91
5.1. Hidrocefalia.....	91
5.1.1. História.....	91
5.1.2. Dados Experimentais.....	92
5.2. Simulação de tumores intracranianos.....	94
5.2.1. A patologia.....	94
5.2.2. Resultado.....	95
Comparação com Métodos Invasivos.....	97
6.1. Sistema Codman.....	99
6.2. Comparação com o sistema Aesculap.....	101
Conclusões.....	105
Propostas para pesquisas futuras.....	115
REFERÊNCIAS.....	119

CÉREBRO E PIC: UM SISTEMA COMPLEXO

Pax Philosophica: Abstração (Platão) e Realidade material (Aristóteles).

Figura 1 - Escola de Athenas de Rafael, Musei Vaticani.

“O cérebro é um sistema complexo, para cujo entendimento, demandará cada vez maior interdisciplinaridade e complementação virtuosa entre teoria e experimentação”.

Sérgio Mascarenhas, Conferência de encerramento FESBE 2010.

Do limão para a limonada.

O Início do trabalho: ***Fazendo do limão amargo, uma doce limonada.***

Iniciar uma tese de doutorado com esta frase pode parecer estranho, mas não é possível descrever o trabalho gratificante destes últimos anos sem contar a história que motivou o início desta empreitada.

Meu orientador, o professor Sérgio Mascarenhas, começou a apresentar sintomas característicos de problemas no sistema nervoso central. Vertigens, dificuldades motoras e incontinência urinária levaram ao primeiro diagnóstico de Parkinson. Não conformado com este diagnóstico, o professor Sérgio continuou a busca pelo entendimento de sua nova condição. Durante seis meses foram realizados diversos exames de ressonância magnética, e finalmente diagnosticou-se que a doença que o professor apresentava era Hidrocefalia de Pressão Normal.

A boa notícia de que não tinha Parkinson foi rapidamente sucedida pela má notícia, a única saída era a cirurgia. Uma válvula foi introduzida no interior do cérebro do professor, e um cateter começou a levar o excesso de líquido do interior do ventrículo cerebral até a cavidade abdominal.

A cirurgia foi um sucesso, e logo após a implantação da válvula, todos os sintomas desapareceram. Esta doença é muito comum em idosos, e muitas vezes ocorre o diagnóstico errado de Parkinson. A hidrocefalia leva à morte neuronal, e consequente surgimento dos sintomas anteriormente citados.

Durante a sua recuperação, como bom físico, o professor Sérgio começou a pensar em uma maneira de medir a pressão que existe dentro do crânio, e ficou surpreso quando soube que todas as técnicas existentes até então exigiam a introdução de um sensor no tecido encefálico.

Várias idéias surgiram, algumas já haviam sido patenteadas, mas nenhuma chegou á aplicação prática nos hospitais. A idéia com maior potencial de aplicabilidade foi a utilização de um sistema de monitoramento de deformação, usado há muito tempo pelos engenheiros.

Esta tese irá mostrar o amadurecimento da idéia, o início dos testes e os resultados que possibilitaram o início da utilização desta nova técnica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

Com grande prazer, tive a sorte de trabalhar ao lado do professor Sérgio Mascarenhas no processo de busca desta nova ferramenta médica, o qual será descrita nas páginas que seguem.

Introdução

1 Introdução

1.1 A Pressão intracraniana (PIC)

A PIC é a pressão existente no interior da caixa craniana. Este espaço é preenchido por três componentes: sangue, líquido cefalorraquiano e tecido cerebral. A alteração em um ou mais destes componentes leva a variações na pressão intracraniana ¹.

O volume sanguíneo que circula no sistema nervoso central corresponde a aproximadamente 4,5ml/100g do tecido cerebral, e está dividido em 60% do volume em sangue venoso e o restante em sangue arterial ².

Vários parâmetros fisiológicos são utilizados para o entendimento e monitoramento da atividade cerebral. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é a quantidade de sangue fornecida ao encéfalo em um determinado momento, e está relacionada à atividade cerebral. A pressão de perfusão cerebral (PPC) é o gradiente de pressão que possibilita a circulação sanguínea nos constituintes intracranianos.

A resistência vascular cerebral (RVC) é a resistência exercida pelos vasos contra a saída de sangue para os tecidos, a pressão arterial média (PAM) é a pressão sanguínea média existente nas artérias e a pressão venosa (PV) é a pressão no interior das veias.

O FSC e a PPC são diretamente proporcionais, e o FSC é inversamente proporcional à resistência vascular cerebral (RVC).

A PPC é igual a pressão arterial média (PAM) menos a pressão venosa (PV). Em humanos, a pressão nos seios venosos é difícil de ser medida, e como a PV ocorre de forma paralela à PIC, considera-se a PPC igual à diferença entre a PAM e a PIC. Portanto, o FSC pode ser expresso na seguinte equação:

$$\text{FSC} = \text{PPC}/\text{RVC} = [\text{PAM}-\text{PV(PIC)}]/\text{RVC} \quad (\text{eq. 1})$$

O fluxo cerebral sanguíneo possui auto-regulação para controlar os valores da pressão sanguínea no sistema nervoso central. A auto-regulação do FSC pode ser definida como a capacidade de aumento do FSC devido ao aumento da necessidade metabólica do cérebro³ e diminuição do fluxo com redução da demanda (auto-regulação metabólica) ou como a capacidade de manutenção do fluxo apesar do aumento ou da redução da pressão arterial sistêmica (auto-regulação pressórica)².

A auto-regulação do FSC funciona adequadamente quando a pressão arterial média está em uma faixa entre 50 a 160 mmHg, ou seja, ocorre a dilatação dos vasos até que atinjam um ponto máximo, em reposta à redução da pressão. Quando PAM atinge valores inferiores a 50 mmHg ocorre a redução abrupta do FSC. A vasodilatação intensa leva ao ingurgitamento da microcirculação e vasoplegia capilar, que pode ser irreversível. Com o aumento progressivo da vasodilatação pode ocorrer a interrupção do FSC, uma vez que a PIC irá se igualar à PAM⁴.

O aumento da PAM leva à contração dos vasos, até que seja atingido o valor de 160 mmHg, a partir daí a pressão causa dilatação passiva nos vasos em virtude da quebra da resistência vascular, e conseqüentemente ocorre aumento do FSC.

A teoria metabólica é a mais aceita para explicar a regulação do FSC. Esta se baseia na premissa de que as paredes vasculares cerebrais possuem músculos que são influenciados por metabólitos vasodilatadores, produzidos nos tecidos vizinhos. O gás carbônico (CO_2) tem um acentuado efeito relaxante na musculatura dos vasos cerebrais, com isto, suas alterações têm um grande efeito sobre a resistência vascular, sobre o FSC e sobre o volume sanguíneo cerebral. A ação do CO_2 não ocorre diretamente sobre o diâmetro das arteríolas, mas age mediando a alteração que provoca no pH do líquido extracelular⁴.

Em resumo, o acúmulo de CO_2 no espaço intersticial leva à acidose tecidual, que ocasiona o relaxamento da musculatura lisa da microcirculação e reduz a RVC. O contrário ocorre quando o CO_2 é eliminado e o pH tecidual aumenta. Embora com a auto-regulação o FSC permaneça constante, o fluxo sanguíneo regional varia de acordo com as necessidades metabólicas regionais, havendo uma relação direta entre o fluxo e a atividade metabólica das áreas do córtex cerebral.

Uma extensão do conceito de auto-regulação cerebral é o de acoplamento, que é a relação ideal do FSC com o metabolismo tissular. A condição patológica é chamada de desacoplamento, quando pode ocorrer excesso de FSC para um tecido que não está consumindo toda a oferta oferecida (hiperemia) ou um FSC menor que as necessidades do tecido (oligúemia); tais situações têm sido descritas no traumatismo cranioencefálico

(TCE). Uma forma de avaliar esse acoplamento é medir a diferença da saturação arteriovenosa (jugular) de O_2 e inferir se o tecido cerebral está extraindo muito oxigênio (déficit de fluxo) ou se existe oxigênio em excesso no sangue venoso (excesso de fluxo)^{2,5-6}.

O componente venoso não influencia diretamente a PIC, em virtude da rigidez das paredes venosas, mas em casos patológicos de hipertensão intracraniana (HIC) a pressão venosa também deve ser considerada no estudo da etiologia da HIC. Doenças intracranianas (fístulas arteriovenosas) e extracranianas (obesidade mórbida, trombose traumática de veias jugulares) podem causar seu aumento e, secundariamente, a HIC⁷⁻¹¹.

O líquido cefalorraquiano (LCR) compõe 10% do interior da caixa craniana, considerando todo o sistema nervoso corresponde em média a 150 ml. O LCR é produzido principalmente nos plexos coróides dos ventrículos cerebrais, a uma taxa que varia entre 0,3 e 4 ml/minuto. Há também, em menor quantidade (aproximadamente 30%), a produção do líquido através da transudação de líquido pelo epêndima. A reabsorção do LCR ocorre principalmente em estruturas existentes na membrana aracnóide, chamadas de vilosidades aracnóides. É um sistema de drenagem passivo e unidirecional, controlado através do aumento da pressão existente no líquido cefalorraquiano^{12,14}.

Após a produção nos ventrículos laterais, o LCR circula através dos forames de Monro para o terceiro ventrículo e daí para o quarto ventrículo, através do aqueduto cerebral. Do quarto ventrículo, o LCR sai pelos forames de Luschka e Magendie e alcança as cisternas basais. Por via anterior, através das cisternas anteriores do tronco cerebral, alcança a convexidade do cérebro após

passar pela base dos lobos frontais e temporais. Por via posterior, o LCR que sai do quarto ventrículo circula pela cisterna magna, cisternas supracerebelares, cisternas ambientes e cisternas do corpo caloso, atingindo a convexidade cerebral. Além disso, o LCR circula ao redor da medula no canal raquidiano, em um movimento de entrada e saída na caixa craniana ¹⁴⁻¹⁵ (Figura 2).

Figura 2 - Circulação do líquido no interior do crânio e coluna.

A onda de pressão provocada pelas pulsações cardíacas nas artérias do plexo coróideo é responsável pela propagação da corrente liquórica ¹⁴⁻¹⁵.

O tecido cerebral (encéfalo), ou parênquima cerebral, corresponde a 85% do interior craniano, sendo constituído por substância cinzenta, onde há predomínio de corpos celulares e por substância branca, predominantemente composta por axônios e mielina. Apenas 25% do volume cerebral são constituídos por parênquima, sendo os outros 75% formados por água distribuída nos espaços intra e intercelulares¹⁶.

O aumento do volume do encéfalo pode ocorrer em decorrência do crescimento anormal de um tecido (tumores), pelo aparecimento de uma resposta inflamatória como consequência da atuação sobre um agente infeccioso (abscesso ou granulomas) ou pelo acúmulo de líquido nos espaços intersticial e/ou intracelular.

O acúmulo de líquidos é chamado de edema cerebral, e resulta do funcionamento inadequado dos mecanismos de transporte da água e de eletrólitos entre os capilares e espaços extra e intracelular. De acordo com o mecanismo de formação, pode ser dividido em vasogênico e citotóxico.

O edema vasogênico resulta da quebra da barreira hematoencefálica, o que provoca aumento da permeabilidade do endotélio capilar e permite o extravasamento de componentes do plasma (água e proteínas), para o espaço intersticial. A partir do local da lesão, o líquido do edema espalha-se pela substância branca adjacente, por gradiente de pressão. A composição do líquido do edema é intermediária entre o plasma e o líquido extracelular e varia desde a sua formação até a sua resolução ¹⁷⁻¹⁸.

O edema vasogênico acarreta os seguintes problemas: alteração na perfusão tissular por dificuldade de fluxo nos capilares, aumento do volume tissular, dificultando a difusão adequada de substratos metabólicos e catabólitos entre os compartimentos tissular e vascular, desmielinização ou interrupção do fluxo axoplasmático secundários à pressão sobre os axônios, e alterações na excitabilidade da membrana nervosa pelos componentes do líquido do edema⁴.

O acúmulo de líquido no espaço intracelular recebe o nome de edema citotóxico, ou celular, é caracterizado por um aumento do volume intracelular e redução do volume extracelular. A alteração da membrana celular é o

mecanismo ultra-estrutural encontrada no edema celular. A isquemia é a situação clínica em, que ele ocorre com maior frequência, por alteração no suporte energético das trocas iônicas ao nível da membrana, tanto no neurônio como nas células da glia.

Segundos após a falência da bomba de Na^+ e K^+ , verifica-se o acúmulo de água e Na^+ dentro da célula e de K^+ no líquido extracelular, cujo grau depende da duração e intensidade da isquemia. Nessa fase, não há quebra da barreira hematoencefálica. Entretanto, durante a evolução do edema celular por isquemia, ocorre a sua transformação em vasogênico.

A reversão do edema intracelular pode ocorrer quando os mecanismos de troca iônica ativa, na membrana celular são restabelecidos ¹⁹⁻²⁰.

Existem também o edema hidrostático, que ocorre no espaço intersticial por aumento da pressão venosa (edema passivo), e o denominado edema intersticial, que se verifica nas regiões periventriculares, pela transudação transependimária de LCR, em pacientes com hidrocefalia e HIC.

O edema pode levar a um aumento da PIC com consequente redução do FSC, o que por sua vez leva à hipóxia, que contribui para o aumento do edema, fechando um círculo vicioso. O círculo vicioso, se não for impedido pelos mecanismos normais de reabsorção ou por medidas terapêuticas, leva à interrupção do FSC, que é o principal parâmetro clínico para a determinação da morte cerebral.

A relação do volume intracraniano com a PIC não se faz de forma linear, mas exponencial. A injeção de pequenos volumes de líquido no interior do crânio, de início, praticamente não altera a PIC, nas injeções subsequentes, o aumento é lento, mas, a partir de um volume injetado, o acréscimo de pequenos

volumes de líquidos determina grandes aumentos na PIC. Esse fato acontece devido aos mecanismos tampões existentes no interior do crânio, que consistem na saída de líquido cefalorraquidiano para dentro do saco dural ou sua reabsorção (70% da capacidade de compensação intracraniana) e a redução do volume sanguíneo por compressão do leito vascular e ejeção do sangue para fora da caixa craniana (30% da capacidade de compensação espacial).

Os valores fisiológicos da pressão intracraniana em humanos estão compreendidos entre 3 e 15 mmHg ^{4,21}, qualquer alteração nos componentes do espaço intracraniano reflete-se nos valores da PIC, podendo levar a hipertensão intracraniana (HIC) e suas sequelas⁴. As principais alterações que levam ao aumento da PIC e as respectivas estruturas envolvidas estão presentes na tabela seguinte.

Tabela 1 - Principais patologias que levam ao aumento da pressão intracraniana.

Estrutura Intracraniana	Patologia
Sistema Circulatório	AVC Isquêmico
	AVC Hemorrágico
Líquido Cefalorraquiano	Hidrocefalia
Parênquima Cerebral	Edema cerebral
	Tumores Cerebrais

Valores elevados da PIC levam à morte neuronal, dano irreversível que pode trazer várias sequelas ao paciente, como a perda parcial ou total da visão, fala, capacidade de locomoção, e em casos mais graves a morte.

O método ideal para o monitoramento da PIC é aquele capaz de fornecer dados contínuos do valor da pressão intracraniana do paciente, uma vez que desta forma, além dos valores quantitativos é possível monitorar o aspecto morfológico da curva da PIC.

Valores entre 20 e 30 mmHg são graves e necessitam de intervenção urgente, valores entre 30 e 40 mmHg normalmente levam o paciente ao estado comatoso (caracterizado pela diminuição ou ausência do paciente frente a estímulos externos), valores mantidos acima de 40 mmHg na maioria das vezes indicam prognóstico de óbito¹⁶.

1.2 Métodos invasivos de monitoramento da pressão intracraniana.

Os métodos convencionais de monitoramento da PIC incluem trepanação e inserção através do crânio de um cateter para realização da medida. Este procedimento expõe o paciente a riscos de precipitação de hematoma intracraniano, de agravar o edema cerebral, danos no parênquima, hemorragia intracerebral e infecção intracraniana, sendo a última a mais comum das complicações, reportada em até 8 % dos pacientes monitorados com sensores intraparenquimatosos e subaracnóideo²² e 26,6% em monitorações intraventriculares²³.

Considerando todas as desvantagens mencionadas, a necessidade de monitorar a PIC com um método minimamente invasivo é de extrema importância.

Atualmente, são três os principais métodos invasivos utilizados: intraventricular, intraparenquimatoso e subaracnóideo (Figuras 3 e 4).

Figura 3 - Localização dos sensores invasivos. 1 - Intraventricular*; 2 - Intraparenquimatoso; 3- Subaracnóideo.

* Não é possível observar os ventrículos laterais neste corte anômico, o apontamento do local de inserção do sensor intraventricular é apenas didático, e será melhor mostrado na próxima figura.

Figura 4 - Localização dos sensores invasivos. 1 - Intraventricular; 2 - Intraparenquimatoso; 3 - Subaracnóideo.

Como veremos adiante, o método por nós desenvolvido é minimamente invasivo, quando comparado aos demais, por ser implantado sobre o crânio (epicraniano).

O método intraventricular é o mais utilizado por possibilitar o monitoramento, e também a drenagem de líquido através de uma cânula que comunica o ventrículo ao meio externo. A retirada de líquido é muito importante por propiciar o controle rápido da hipertensão intracraniana, mas este método é o que apresenta maiores índices de infecções, 26,6% segundo Cangusso (2006).

Os sensores intraparenquimatoso e subaracnóideo medem a pressão através de seu contato direto com o tecido.

Há também a medição através de punção lombar ou da região cervical da coluna, onde há a inserção de uma cânula no canal raquial, e a medida direta da pressão no líquido. Este método é também considerado invasivo, e além dos problemas citados anteriormente apresenta mais dois problemas: Não é capaz de monitorar a PIC, mas somente de realizar medida isolada; Caso ocorra a interrupção do canal raquial o método irá apresentar medidas errôneas.

Os pacientes normalmente ficam monitorados por vários dias, sendo isto um problema para os sistemas invasivos. O aumento no número de dias de monitoramento leva ao aumento da taxa de infecções ²⁴; estes sensores apresentam também o grave problema de perderem a calibração, sendo necessária a retirada e reimplantação, mais uma vez aumentando os riscos para o paciente.

1.3. Métodos alternativos para o monitoramento da pressão intracraniana.

Existem métodos de monitoramento da PIC não invasivos que podem ser utilizados em alguns casos, mas devido a restrições que serão detalhadas a seguir não substituem os métodos invasivos de monitoramento da pressão intracraniana.

1.3.1. Radiografias Simples do Crânio.

É possível observar através da radiografia simples de crânio a macrocefalia, a desproporção craniofacial em lactentes e a diástase de suturas em crianças e, as vezes, em adultos jovens. Apenas quadros crônicos de hipertensão craniana podem ser diagnosticados desta forma, uma vez que quadros agudos de aumento da PIC não acarretam tais alterações morfológicas. Algumas vezes é possível observar através da radiografia simples calcificações patológicas (neoplasias e lesões inflamatórias) e desvio das calcificações fisiológicas (pineal e plexos coróides). A utilização desta técnica foi praticamente abandonada após o surgimento da tomografia computadorizada.

1.3.2. Tomografia Axial Computadorizada (TC).

Não é possível predizer os valores da PIC através da TC, mas este exame pode fornecer dados indiretos muito importantes para a sua avaliação. Entre os sinais que podem ser encontrados na tomografia computadorizada estão: presença de lesão expansiva, geralmente com desvio de estruturas normais de sua posição original (figura 5), desvio da linha média do encéfalo, desaparecimento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, dilatação do sistema ventricular, principalmente se acompanhado de hipodensidade ao redor (transudato periventricular), desaparecimento das cisternas perimesencefálicas e visualização de herniações intracranianas. A utilização da TC é indicada para

pacientes com quadros crônicos de hipertensão intracraniana, uma vez que normalmente não ocorrem alterações morfológicas significativas em quadros agudos de HIC.

Figura 5 - Exemplo de imagem mostrando o desvio das estruturas normais.

A TC é realizada em uma fase chamada simples e noutra posterior à injeção de contraste iodado endovenoso. A fase contrastada contribui muito no esclarecimento diagnóstico de doenças em que há quebra da barreira

hematoencefálica. A partir desses dados, pode-se determinar o mecanismo fisiopatológico e o diagnóstico da causa da hipertensão²⁵.

1.3.3. Ressonância Nuclear Magnética (RMN).

A RMN é um exame de alto custo, indisponível na maioria dos hospitais do país. Pacientes agudos e em estado grave não são indicados para este procedimento, uma vez que a técnica é mais demorada que a TC e é incompatível com qualquer aparelho magnético que o paciente esteja usando (respiradores artificiais, cânulas intracranianas e etc). Embora apresente estes problemas, a RMN é capaz de fornecer imagens mais detalhadas, o que pode auxiliar no entendimento das causas da HIC ²⁶⁻²⁷.

1.3.4. Angiografia Cerebral.

A angiografia cerebral é capaz de demonstrar doenças vasculares que causam a hipertensão intracraniana, como fístulas durais arteriovenosas e obstruções das veias jugulares. Este método apresenta a vantagem de ser capaz de intervir quando é diagnosticado um problema vascular que tenha desencadeado o quadro de HIC, através da desobstrução de seios e veias, como terapia endovascular ²⁸⁻²⁹.

1.3.5 Doppler Transcraniano.

O Doppler transcraniano é capaz de medir a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, este fluxo é alterado quando ocorrem variações da pressão de perfusão cerebral, e como a PPC é associada com a pressão intracraniana, o doppler transcraniano pode ser associado a PIC. A medida da PPC por este método apresenta um erro de 10 mmHg quando comparado à pressão real, valor muito grande quando utilizado para predizer os valores de PIC. Medidas seriadas podem fornecer dados mais confiáveis, por isso este método é indicado apenas para pacientes em unidades de terapia intensiva, onde este procedimento pode ser repetido com frequência ³⁰.

1.4 Monitoramento da PIC de forma minimamente invasiva.

Definimos como método minimamente invasivo aquele que tenha a capacidade de monitorar a pressão intracraniana sem penetração no crânio, minimizando assim os riscos ao paciente.

Várias têm sido as iniciativas de desenvolver equipamentos não invasivos para o monitoramento da PIC, no entanto não encontramos no mercado nenhum equipamento em comercialização.

1.4.1 Equipamento minimamente invasivo para monitorar a PIC (PICMI).

O nosso sistema é composto basicamente por um extensômetro, sensor do tipo “strain gauge” (diafragma ou SR-4), capaz de captar as deformações ósseas decorrentes da variação da pressão intracraniana, um sistema eletrônico de aquisição de dados com módulo analógico digital, onde as informações são digitalizadas e enviadas ao computador para visualização e registro dos dados, como mostrado na Figura 6.

Figura 6 - Esquema simplificado do equipamento.

As informações transmitidas pelo módulo de aquisição podem ser captadas por um computador, e processadas com um software para processamento estatístico. Estes dados também podem ser:

- ✓ armazenados em mídia apropriada para posterior análise;

- ✓ mostrados em monitor universal, comumente encontrados em salas cirúrgicas e CTIs (centros de terapia intensiva);
- ✓ impressos.

1.4.1.1 Extensômetro Elétrico de Resistência.

O nome em inglês pelo qual é conhecido é “strain gauge”. Atualmente, é o instrumento de medição de deformação mais versátil para a maioria dos casos por: ter tamanho reduzido, base de medida de diversas dimensões, grande precisão e sensibilidade, possibilidade de leitura remota (*wireless*) e aplicações em medições estáticas e dinâmicas.

O funcionamento do extensômetro elétrico de resistência baseia-se em uma das propriedades observadas por Willian Thomson (Lord Kelvin), em experiências realizadas para investigar as propriedades eletrodinâmicas de metais, e apresentadas em uma publicação perante o Royal Society de Londres em 1856. Essa propriedade é a variação da resistência elétrica de fios metálicos quando submetidos a uma solicitação mecânica.

A utilização pioneira do extensômetro elétrico de resistência na forma atual, em que o elemento sensor é colado na superfície do material no qual se deseja fazer a medição da deformação, foi feita em 1938, por Edward Simmons e Arthur Ruge, em trabalhos independentes, desenvolvidos em laboratórios diferentes, e divulgados quase que simultaneamente. Simmons utilizou fios de uma liga metálica colados diretamente na superfície de uma barra de aço para medir a sua deformação em ensaios de tração realizados no laboratório do

Califórnia Institute of Technology. Ruge desenvolveu no laboratório do Massachusetts Institute of Technology, um extensômetro constituído por fio de uma liga metálica montado entre duas pequenas folhas de papel, formando um conjunto cuja fixação no local da medição era extremamente prática.

Em homenagem a esses dois pesquisadores, o extensômetro elétrico de resistência constituído por elemento sensor que é fixado na superfície do material onde se deseja medir a deformação, é conhecido como extensômetro tipo SR-4 (S de Simmons e R de Ruge), denominação criada pela firma BLH - Baldwin Lima Hamilton Corporation (EUA) que produziu as primeiras versões comerciais desse tipo de extensômetro.

Acompanhando a evolução da tecnologia eletrônica, surgiu em 1952, na Inglaterra, o primeiro extensômetro de lâmina (foil gage) mostrado na figura 7, no qual o elemento sensor original na forma de fio foi substituído por uma fina lâmina obtida por técnica semelhante da execução de circuitos impressos.

Figura 7 - Extensômetro tipo SR-4 de lâmina impressa.

Atualmente, praticamente todos os extensômetros elétricos de resistência são fabricados dessa forma.

Em 1944, Gurdjian e Lissner foram os primeiros a descrever o uso do strain gauge em osso vivo. O strain gauge foi colado com polimetilmetacrilato (PMMA), no crânio de um animal de teste anestesiado, onde foi coletada a medida da deformação do osso “*in vivo*”. No início deste estudo, o metacrilato levou 2 horas para sua cura completa, e neste caso o campo cirúrgico teve que ser mantido aberto devido à falta de impermeabilização. Em uma revisão de técnicas de análise de stress em ossos, Evans (1953), relatou que Coolbaugh e Lebow tinham instrumentado uma tíbia canina e armazenado os primeiros dados de esforços realizados durante uma caminhada.

Lanyon e Smith, foram os primeiros a publicar, como parte de um estudo, uma descrição minuciosa de preparação e técnicas de colocação de strain gauge “*in vivo*”. Em seu estudo, foram colados com isobutilico-2-cianoacrilato à tíbia de ovinos vivos e foram feitas medições durante sua marcha. No entanto, este estudo apresentou problemas causados pelos circuitos elétricos e dispositivos de gravação. Um condicionamento de sinal baseado em corrente alternada (AC) foi utilizado em conjunto com strain gauge semicondutores de alta resistência³¹, eliminando o problema. Strain gauge tipo Foil foram utilizados pela primeira vez em 1972³². Foi observado que este procedimento era mais fácil e causava menos danos ao osso e tecidos circundantes³³. Estudos utilizando strain gauges tipo Foil, foram realizados em vários tipos de animais e em humanos. Strain gauges colados com isobutilico-2-cianoacrilato na tíbia de seres humanos, foram utilizados para a coleta de dados durante a marcha³⁴.

Materiais e Métodos

2.1 Materiais e Reagentes.

Nesta seção estão listados os materiais e equipamentos utilizados na realização de todos os experimentos deste trabalho.

2.1.1 Materiais.

Pinça clamps para ureter

Pinça dissecação anatômica pequena

Pinça anatômica com dente pequena

Pinça Kelly curva

Porta agulha Mathieu

Tesoura Mayo Stille 15 cm

Tesoura Iris 12 cm

Agulhas para Sutura em aço inox Procare N 11

Lâminas de Bisturi em aço inox Swann Morton N 10

Cabo Bisturi Quadrado N 03 Thimon

Linha de sutura Nylon 3 Polysuture

2.1.2 Reagentes

Adrenalina Ariston (1mg/ml)

Álcool Iodado 2% Deshydrater

Álcool Antisséptico 70% Saneativo

Água Oxigenada 10 Volumes Rioquímica

Cola etil-cianoacrilato (Super Bonder) da marca Loctite

Cola n-butil-cianocrilato (Hystoacril) da marca B. Braun

Ketamina Agener do laboratório Agener União (cloridrato de cetamina a 10%)

Dopaser do laboratório Calier (Xilazina 20 mg/ml)

Xylestesin do laboratório Cristália (cloridrato de lidocaína 2% e norepinefrina 1:50.000)

Salina (NaCl 0,9%)

Água destilada

2.2 Métodos

2.2.1 Medidas da Expansão Craniana “*in vitro*”

Sobre as regiões parietais de dois crânios humanos foram aplicados dois sensores posicionados contralateralmente à sutura Sagital (figura 8). Os

sensores foram colados com etil-cianoacrilato (Superbond®) e conectados ao sistema de monitoramento desenvolvido neste trabalho.

Figura 8 - Instalação dos sensores no crânio.

O interior do crânio foi preenchido com um balão de borracha, ao qual estavam conectados uma mangueira para suprimento de ar e um manômetro para medir a pressão interna (figura 9).

Figura 9 - Sistema para medida da deformação óssea. S - sensor; B - Balão de gás; M - Manômetro; P - Bomba para suprimento de ar.

Durante o experimento o balão foi inflado de modo que a pressão interna atingisse 100 mmHg. Logo após a válvula de ar foi aberta e o sistema foi monitorado até que a pressão retornasse a 0 mmHg.

O experimento foi repetido 5 vezes. Os dados adquiridos pelo sistema foram armazenados no computador e utilizados para posterior análise.

2.2.2 Anestesia

Todos os animais utilizados nos experimentos receberam anestesia com Cetamina e Xilasina. O cloridrato de cetamina é um fármaco dissociativo e analgésico comumente utilizado como anestésico em animais, a dose é 90mg de cetamina para cada quilograma de peso corporal do animal. A xilasina provoca estado de sedação e analgesia, induz também acentuado grau de relaxamento muscular generalizado. A dose de xilasina administrada para anestesia é de 10mg por quilograma corporal do animal ³⁵⁻³⁷.

2.2.3 Cirurgia para instalação do sensor.

Após o efeito do anestésico foi realizada tricotomia na região medial superior da cabeça e foi injetado de forma subcutânea 0,5ml de solução de lidocaína 1% adicionada de epinefrina 1:50.000 para anestesia local e prevenção de hemorragias^{38,39}. Sobre a sutura sagital foi realizada uma incisão de 1,5cm, a pele e periósteo foram afastados e o osso craniano foi limpo com gaze estéril e água oxigenada 10 volumes. O sensor foi colado com etil-cianoacrilato sobre a região parietal direita do crânio do animal e foi pressionado contra o osso craniano por 20 segundos para completar o processo de fixação da cola. Um túnel subcutâneo foi aberto para exteriorizar o cabo do sensor, ligando a região da cirurgia à área sobre a escápula do animal. O cabo foi exteriorizado, a incisão

cirúrgica e a abertura para saída do cabo foram suturadas. O conector do sensor foi ligado ao sistema de aquisição.

2.2.4 Manobras Posturais.

Cinco ratos Wistar machos, com 3 meses de idade e pesos entre 270 e 300g receberam o nosso sensor como descrito anteriormente. Os animais foram fixados em um suporte de madeira através das patas, de forma que ficassem fortemente presos com a região ventral sobre a superfície da madeira.

A região posterior dos animais foi elevada a 30°, 45° e 90° durante 30 segundos, sendo que sempre entre cada elevação o animal retornou a posição horizontal (0°) por 5 minutos, para que uma manobra não influenciasse na posterior. Os testes foram repetidos 3 vezes em cada animal.

Na figura 10, estão demonstradas esquematicamente as manobras realizadas durante o experimento, e as setas em azul mostram o sentido da migração de liquor e sangue. Estas manobras foram utilizadas para estimular a variação da pressão intracraniana.

Figura 10 - Representação esquemática do modelo de variação da pressão intracraniana através de manobras posturais.

O mesmo protocolo foi repetido, elevando a região anterior dos animais. Os dados foram armazenados e serão posteriormente explanados.

2.2.5 Análise dos protótipos.

A comparação entre os protótipos desenvolvidos foi realizada através da fixação do sensor na calota craniana de 5 ratos Wistar com 3 meses de idade e peso entre 280 e 300g, através de procedimento cirúrgico anteriormente descrito.

O cabo exteriorizado nos ratos foi conectado aos 3 protótipos por nós desenvolvidos, e os ratos foram submetidos às mesmas manobras posturais, sendo 3 repetições em cada rato.

A variação da pressão intracraniana para o teste foi realizada através de variações posturais. Os animais instrumentados, sob efeito da anestesia e na posição horizontal foram submetidos a uma inclinação de 30° da região anterior do corpo durante 30 segundos, foram então recolocados na posição horizontal por 3 minutos para que todo o sistema fisiológico voltasse para a normalidade. Em seguida o animal sofreu elevação da região posterior a 30°. As manobras foram realizada 3 vezes em cada animal. Após todas as repetições os dados foram utilizados para o estudo estatístico e análise do comportamento dos protótipos.

2.2.6 Teste das colas a base de cianoacrilato.

A análise das colas à base de cianoacrilato foi realizada em cinco ratos machos Wistar, com 3 meses de idade e pesos entre 280g e 320g. Os ratos receberam sensores fixados com as duas colas, um em cada região parietal do crânio, através de incisão cirúrgica como descrita anteriormente. A superfície do osso foi cuidadosamente seca e as colas (etil-cianoacrilato – *Super Bonder* e n-butil-cianoacrilato – *Hystoacril*) foram aplicadas juntamente com os sensores, que foram pressionados com ajuda de um filme de teflon por 20 segundos para que houvesse a colagem. Os animais, ainda anestesiados, foram submetidos à variação da pressão intracraniana através de manobras posturais. A região

posterior de cada animal foi elevada a 30° por 30 segundos, em seguida o animal retornou para a posição horizontal por 3 minutos. Em seguida a região anterior foi elevada a 30°. Este ciclo foi repetido 3 vezes para cada animal, e os dados obtidos foram utilizados para estudo estatístico.

2.2.7 Simulações de Patologias.

Testar o equipamento em situações próximas das que serão encontradas na realidade hospitalar é de extrema importância para verificar o funcionamento do nosso sistema. Para isto, desenvolvemos protocolos para testar algumas das patologias responsáveis pelo aumento da pressão intracraniana. A metodologia será descrita a seguir.

2.2.7.1 Hidrocefalia.

A hidrocefalia (acúmulo de líquido no espaço intracraniano) foi simulada através da injeção de solução salina 0,9% no canal raquial. Três animais receberam o sensor minimamente invasivo como descrito anteriormente. Ainda sob o efeito da anestesia, a coluna foi exposta através de incisão cirúrgica na região lombar e o canal raquiano foi puncionado no espaço intervertebral com uma agulha hipodérmica. Através de uma seringa de 1ml foram injetados 0,8ml de salina lentamente no canal raquiano, enquanto os animais eram monitorados

por nosso equipamento. Os dados obtidos foram utilizados para análise matemática.

2.2.7.2 Simulação tumoral.

Três coelhos albinos com pesos entre 1,1kg e 1,3kg receberam o sensor minimamente invasivo de monitoramento da pressão intracraniana, através de processo cirúrgico, como descrito anteriormente. No outro osso parietal, próximo à sutura sagital, foi realizada trepanação com ajuda de broca cirúrgica. A duramater foi aberta com um bisturi e um pequeno balão foi introduzido no espaço subdural. Uma mangueira conectava o balão a uma seringa, capaz de inflá-lo com água. A abertura da trepanação foi fechada com pó de osso e cera apropriada para reconstrução craniana. Ainda com o animal anestesiado, o balão foi lentamente inflado com 1, 2 e 3 ml de água, sendo em seguida esvaziado. O experimento foi repetido 3 vezes em cada coelho, e os dados obtidos utilizados para estudos estatísticos.

2.2.8 Comparação com métodos Invasivos.

A capacidade de monitorar a pressão intracraniana foi comprovada nos experimentos anteriores. Para certificar a eficácia do novo equipamento no uso

clínico, realizamos testes com os dois sistemas mais utilizados, os equipamentos das empresas *Codman* e *Aesculap*. Os procedimentos serão descritos abaixo.

2.2.8.1 Comparação com o equipamento Codman.

O novo método de monitoramento da PIC foi comparado com o sistema intraparenquimatoso da CODMAN® em 3 coelhos albinos machos, com pesos entre 1,1 e 1,4kg. Os coelhos receberam o nosso sensor, como descrito anteriormente. Ainda sob o efeito da anestesia os animais sofreram trepanação no outro osso parietal, onde foi introduzido o sensor intraparenquimatoso da Codman, que ficou aproximadamente 1cm dentro do parênquima cerebral (figura 11). A comparação entre os sistemas ocorreu através do monitoramento do animal na posição horizontal e também realizando manobras posturais, elevando a região posterior e anterior dos coelhos em 45°. Todos os procedimentos monitorados foram repetidos 3 vezes em cada animal. Os dados foram armazenados para posterior análise.

Figura 11 - Animal com monitoramento simultâneo do sistema minimamente invasivo e do sensor intraparenquimatoso da Codman (fio branco).

2.2.8.2 Comparação com o equipamento Aesculap.

A comparação do sistema minimamente invasivo para monitoramento da PIC com o sistema intraparenquimatoso da empresa Aesculap® foi realizado em 3 ratos Wistar machos, com 3 meses de idade e pesos entre 280 e 320g. O sensor minimamente invasivo foi implantado como descrito anteriormente.

Os ratos, ainda sob efeito do anestésico, receberam o sensor da Aesculap no tecido cerebral (sensor intraparenquimatoso) e a abertura no crânio foi fechada com teflon (figura 12). Os animais foram monitorados pelos dois

sistemas na posição horizontal e com elevação da região posterior do corpo a 45°. As manobras foram repetidas 3 vezes em cada animal e os dados usados para avaliações estatísticas.

Figura 12 - Animal monitorado com o nosso sistema (A) e o intraparenquimatoso da Aesculap (B).

Leonardo da Vinci

Doutrina Monro-Kellie

3 Doutrina Monro-Kellie.

Alexander Monro, anatomista escocês de uma família de professores de medicina, professor de anatomia da Faculdade de Medicina de Edinburgh, aplicou alguns dos princípios da física para o conteúdo intracraniano¹. Através da observação de pacientes e cadáveres, concluiu em 1783 que:

- o cérebro estava contido por um arcabouço ósseo (crânio) inexpandível;
- A substância formadora do cérebro era quase incompressível;
- o volume de sangue na cavidade craniana foi, constante ou quase constante, e uma saída contínua de sangue venoso da cavidade craniana originou a contínua entrada de sangue arterial.

Monro também é responsável por outras descobertas importantes no campo da neuroanatomia, como por exemplo a comunicação entre os ventrículos cerebrais, que leva o nome de forame de Monro.

As hipótese de Monro foram apoiada por experiências de seu aluno George Kellie de Leith, médico escocês que realizou inúmeros estudos em cadáveres, onde observou fatos que possibilitaram completar e corrigir alguns pontos da teoria proposta por seu professor.

Kellie estudou a quantidade de sangue venosa pós-morte em animais e humanos mortos de várias formas. Em seu trabalho clássico, Kellie, com o auxílio de seu professor Monro, dissecaram o cadáver de dois piratas que haviam sido enforcados em Leith. Embora os tecidos extracranianos estivessem secos e ingurgitados, os vasos intracranianos continuavam intactos. Em diversos experimentos em animais, após matá-los por envenenamento ou sangria total,

Kellie não observava alterações em seus cérebros, estes não apresentavam palidez características da falta de sangue ou diminuição de seu volume. Estes resultados confirmaram a hipótese sugerida anteriormente por Kellie⁴⁰.

Kellie, através de suas observações também postulou as seguintes afirmações:

- o cérebro estava contido, e preenchia completamente uma caixa óssea inexpandível em adultos;
- o cérebro apresentou pequena compressibilidade;
- era improvável que qualquer líquido pudesse ser retirado, ou que qualquer excesso fosse introduzido dentro da cavidade craniana sem simultânea substituição equivalente ou deslocamento.

Citações ocasionais na literatura nomeiam esta doutrina como “Doutrina Monro-Abercrombie”⁴¹, John Abercrombie foi um patologista da Faculdade de Medicina de Edimburgo, que realizou as mesmas constatações que Kellie, através de experimentos de sangria total em animais. Abercrombie observou que se realizasse uma pequena abertura no crânio dos animais, o cérebro sangrava como os demais órgãos. Este renomado cientista da época escreveu uma monografia em 1828⁴², onde apoiou as conclusões de Monro e Kellie, sendo fundamental para a aceitação da hipótese⁴³.

O descrédito da comunidade científica até então não foi surpreendente, uma vez que a idéia de Galeno, do século II de que os ventrículos cerebrais eram cheios do “espírito vital” havia sobrevivido por muitos séculos. Mesmo quando Andreas Vesalius descreveu a existência de líquido no interior dos ventrículos, no século XVI, ele não foi acreditado. Mesmo no século XIX,

Romberg afirmou que os ventrículos cerebrais estavam cheios de um “gás úmido”.

Um fisiologista francês, François Magedie, merece o crédito sobre a comprovação de um líquido existente nos ventrículos cerebrais, e comprovou a comunicação destes com o espaço subaracnóideo e quarto ventrículo, através de um ventrículo que hoje leva o seu nome⁴⁴.

O reconhecimento da existência do Líquido Céfalorraquiano (ou líquido) como um componente vital acrescentou outra dimensão para a equação do conteúdo craniano, acarretando um efeito profundo sobre a compreensão da pressão intracraniana.

Em 1846 um médico inglês, George Burrows, questionou pela primeira vez o conceito de volume sanguíneo fixo, que era até então a base da doutrina de Monro-Kellie. Após vários experimentos com animais, Burrows declarou uma relação de reciprocidade entre o volume de sangue intracraniano e o volume de líquido, sendo que o aumento de um levava à redução do outro. Com isto, o componente líquido entrou definitivamente na equação da Doutrina Monro-Kellie.

Cushing ofereceu uma fórmula precisa para a doutrina Monro-Kellie, e postulou que quando a caixa craniana estivesse intacta, a soma dos volumes do cérebro, do líquido e do sangue intracraniano é constante. Consequentemente, o aumento de um dos componentes deve ser corrigido através da diminuição de um dos dois outros⁴⁵. Inicialmente a ênfase foi dirigida ao aumento da pressão intracraniana, devido a suas enormes implicações clínicas. A hipotensão intracraniana, por ser menos grave e pouco comum não foi inicialmente levada em consideração.

Com o surgimento da tomografia por ressonância magnética, foi possível observar vazamentos de líquido, o que resultou na facilitação do diagnóstico da hipotensão intracraniana, explicando as alterações fisiopatológicas destas alterações.

Fishman foi o pioneiro na reintrodução do conceito da hipótese de Monro-Kellie, no contexto da diminuição da PIC em virtude da diminuição do volume de líquido⁴⁶. Considerando que o volume do crânio permanece constante após o fechamento das meninges, e de que não há alterações significativas no volume cerebral, Fishman postulou que uma diminuição no volume de líquido leva a hiperemia, ou seja, aumento no volume sanguíneo no espaço intracraniano. As alterações também ocorrem ao longo do canal vertebral, que é estruturado por componentes ósseos e fibrosos pouco elásticos.

Em sua forma original, a hipótese levantada por Monro e completada por Kellie apresentava falhas, que mais tarde foram então corrigidas por terceiros. O que finalmente veio a ser conhecido como a doutrina de Monro-Kellie, ou hipótese, que afirma que a soma dos volumes do cérebro, líquido e sangue intracraniano é constante. O aumento em um deve causar uma diminuição em um ou nos outros dois componentes intracranianos, para que não ocorram patologias. Esta hipótese considera também que o volume craniano, após o fechamento das fontanelas é constante, ou seja, não há deformação craniana em adultos em virtude do aumento ou diminuição dos componentes intracranianos.

Assim evoluiu a hipótese defendida por Alexander Monro há mais de dois séculos atrás. Seu entendimento é crucial para a compreensão de diversas

anomalias do sistema nervoso central, assim como para a definição dos procedimentos a serem adotados por neurologistas e neurocirurgiões.

3.1 Nova contribuição à Doutrina Monro-Kellie.

O primeiro objetivo deste trabalho foi certificar que os sensores de deformação, comumente utilizados na engenharia civil, fossem capazes de captar as pequenas variações que acreditávamos ocorrer no crânio quando este fosse submetido a variações em sua pressão interna.

Dois crânios humanos foram instrumentados como descrito anteriormente (item 2.2.1.), os dados obtidos por nosso sensor foram utilizados para a construção do gráfico presente na figura 13.

Figura 13 - Medida do osso craniano. Teste de histerese óssea. Os quadrados representam o aumento da pressão interna e os círculos a diminuição.

Analizando o gráfico, é possível observar que o sensor foi capaz de captar a deformação óssea provocada pelo aumento e diminuição da pressão interna. O gráfico contém os pontos representando a média de todas as leituras e os respectivos desvios padrões, quando existirem.

A linha contendo os quadrados negros representa o aumento da pressão do balão, e consequente expansão craniana. O sensor apresentou sensibilidade e reprodutibilidade dos resultados em todas as medidas, como pode ser observado pelo pequeno desvio padrão representado pelas barras de erros sobre os pontos do gráfico. É importante salientar que apenas para os valores de 40, 50 e 90 mmHg houve pequena variação entre as medidas, em todos os

outros pontos nosso equipamento apresentou o mesmo valor de medida em todas as repetições.

Interpolando os pontos, é possível observar que a leitura obtida através do nosso sistema é diretamente proporcional ao aumento da variação interna do crânio analisado.

Os pontos vermelhos indicam a variação de pressão captada por nosso sistema quando houve a diminuição da pressão do balão no interior do crânio.

Podemos observar que o sensor foi capaz de captar a diminuição da extensão craniana em virtude da diminuição da pressão interna. As diversas repetições apresentaram os mesmos resultados. Foi possível observar que a redução da pressão interna também foi diretamente proporcional às leituras captadas por nosso sistema.

A dinâmica adotada para a realização dos experimentos, onde o balão foi inflado até 100 mmHg e em seguida esvaziados enquanto o crânio era monitorado, visava observar a característica do osso frente a existência de histerese. Caso o osso apresentasse memória da deformação, ou seja, não apresentasse resposta rápida para a diminuição da pressão interna, o sistema não poderia ser utilizado.

Os experimentos mostraram que o osso respondeu prontamente à diminuição da pressão interna, sem que houvesse retardo para retornar aos valores iniciais, com isto ficou comprovada a inexistência de histerese e a possibilidade de prosseguir com os estudos.

O equipamento desenvolvido neste trabalho foi capaz de captar as variações de PIC nas faixas fisiológicas (5 a 15 mmHg) e patológicas (acima de

15 mmHg), o que indica que o sistema poderá ser desenvolvido para o uso como monitor da pressão intracraniana.

3.2 Discussão: Expansibilidade craniana.

Os resultados aqui apresentados nos encorajaram para continuar com as pesquisas, uma vez que o sistema de monitoramento utilizando sensores de deformação foi eficaz para monitorar a deformação craniana, causada por variações em sua pressão interna.

Este trabalho inicial foi importante por quebrar um paradigma existente na medicina há mais de dois séculos. Foi possível constatar que o crânio apresenta capacidade de se expandir quando há aumento na pressão interna, diferentemente do que é postulado pela doutrina Monro-Kellie.

A pequena deformação sofrida pelo crânio se mostrou suficiente para o prosseguimento dos estudos em busca de um método minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana, e também traz um novo parâmetro para esta doutrina que vem sendo completada ao longo dos três últimos séculos.

Sugerimos que a afirmação sobre a inexpandibilidade craniana seja revista, uma vez que agora é possível captar estas pequenas variações graças aos avanços tecnológicos na área de sensores e sistemas de captação e amplificação de sinais.

Testes “in vivo”

4 Testes “in vivo”.

Os testes realizados em crânios humanos secos foram importantes por mostrar a funcionalidade do método, mas para garantir a eficácia em monitorar a pressão intracraniana foram necessários testes “in vivo”, onde animais foram utilizados para simular alterações na PIC e os sensores foram analisados em ossos apresentando a umidade e elasticidade próprias de sistemas biológicos vivos.

Todos os procedimentos onde foi utilizada experimentação animal foram previamente submetidos ao comitê de ética em experimentação animal da Universidade Federal de São Carlos.

4.1 Manobras posturais.

A variação da PIC através das variações posturais é amplamente conhecida no estudo deste importante parâmetro fisiológico⁴⁷⁻⁵⁰. Nos hospitais, a elevação em 30° da cabeceira do leito de pacientes com hipertensão intracraniana, é comum⁵¹. Quando elevamos a cabeça do paciente ou animal em estudo, ocorre a facilitação da passagem do líquido cefalorraquiano para a região da coluna, diminuindo assim o volume de líquido no interior do crânio e ocorrendo assim a redução dos valores da PIC. Ocorre também a facilitação do retorno sanguíneo venoso, diminuindo assim o volume de sangue no interior craniano, e conseqüente diminuição da PIC.

A elevação da região posterior dos animais estudados acarreta exatamente o oposto, uma vez que ocorre a migração do líquido para o interior do crânio, levando assim ao aumento da pressão intracraniana. Esta manobra também contribui para a variação da PIC por dificultar o retorno do sangue venoso, desta forma ocorrendo a soma dos efeitos.

Os resultados dos experimentos descritos no item 2.2.4 podem ser observados nas figuras 14 e 15.

Figura 14 - Variação da PIC através de manobras posturais. Elevação da região posterior do animal para aumentar a pressão intracraniana.

Figura 15 - Variação da PIC através de manobras posturais. Elevação da região anterior do animal para diminuir a pressão intracraniana.

A primeira figura mostra o aumento da pressão intracraniana como consequência da elevação da região posterior do animal nos ângulos mostrados no eixo das ordenadas. Cada cor representa um animal, e cada ponto representa a média das três repetições realizadas, sendo que a barra de erro sobre cada ponto representa o desvio padrão de cada medida.

É possível observar que embora haja a variação biológica normal entre os animais, os resultados correspondem com o esperado. A elevação da região posterior dos animais a 30° levou ao aumento da PIC, devido ao acúmulo de

líquor no interior do crânio e aumento na dificuldade do sangue venoso retornar da região intracraniana. O mesmo efeito foi observado com intensidade maior quando o animal recebeu elevação a 45° e 90°.

A figura 15 mostra o efeito contrário, a diminuição da PIC como consequência da elevação da região anterior do animal. O gráfico foi montado da mesma forma que o anterior, é interessante observar que os resultados condizem com o esperado, uma vez que mostram a diminuição da pressão intracraniana, como ocorre com os pacientes hospitalizados quando tem a cabeceira de seus leitos elevados a 30°.

O gráfico mostra acentuada queda na medida da PIC quando a região anterior do animal é elevada a 30° e 45°. Quando o animal é elevado a 90°, o animal não apresenta diminuição da pressão intracraniana menor do que quando elevado a 45°, o que indica que o sistema de escoamento do líquido para a coluna já está saturado.

O experimento demonstrou que o sistema foi capaz de monitorar a PIC de forma minimamente invasiva, apresentando os resultados esperados conforme os dados da literatura.

4.2 Análise dos protótipos.

Durante o projeto desenvolvemos 3 protótipos, o primeiro apresentava alimentação elétrica por bateria de 9 volts, o intuito deste sistema era evitar o uso de equipamento ligado à rede elétrica, para atendimento de normas para futura utilização em humanos. O equipamento apresentou sensibilidade

suficiente para monitorar a PIC frente as manobras posturais, mas a bateria durava apenas 3 horas, inviabilizando assim o monitoramento por vários dias, como necessário em casos de internação hospitalar.

O segundo protótipo utilizava uma fonte de conversão bivolt com saída de 12 volts. Conseguimos melhorar a sensibilidade através do aumento do ganho do amplificador, mas ainda não apresentava características elétricas necessárias para o uso hospitalar.

O terceiro protótipo foi montado em parceria com a empresa Insight de Ribeirão Preto, que utilizou nosso projeto e montou o circuito obedecendo ao controle de qualidade de uma linha de produção. Este protótipo apresentou ótimo filtro de ruído, o que possibilitou aumentar o ganho em aproximadamente 40 vezes quando comparado ao primeiro equipamento. O sistema agora apresenta as características necessárias para o uso clínico, incluindo o isolamento elétrico para a futura utilização em humanos, segundo a norma ABNT IEC 601-1.

A comparação da sensibilidade dos três protótipos desenvolvidos foi realizada de acordo com o item 2.2.5, e está mostrada na figura 16.

Figura 16 - Comparação entre os 3 protótipos desenvolvidos através de variações posturais em ratos Wistar. ERA – Elevação da Região Anterior; ERP – Elevação da Região Posterior.

No gráfico, cada cor representa um protótipo, os pontos indicam o valor da média das repetições e a barra de erro mostra o desvio padrão. Na região esquerda do gráfico é possível observar o desempenho dos sistemas quando os animais receberam elevação da região anterior. Fica claro o aumento da sensibilidade entre o equipamento 1 e 3.

Na região direita do gráfico, onde mostramos o efeito da elevação da região posterior dos animais, podemos observar o mesmo. O protótipo 3 apresenta maior sensibilidade que os demais, desta forma, este equipamento será adotado para todos os outros experimentos e futuro uso hospitalar.

4.3 Testes das colas a base de Cianoacrilato.

A colagem dos sensores é de extrema importância para o funcionamento do nosso equipamento. A utilização de colas com pequena elasticidade pode diminuir a deformação do sensor e com isto prejudicar a sensibilidade do sistema.

A superfície do “strain gauge” precisa estar em contato direto com o osso, sem a existência de interferentes físicos, como bolhas ou precipitados de cola. O uso de colas com boa fluidez facilita o processo de colagem, uma vez que o seu espalhamento ocorre com maior facilidade.

O processo de colagem tem que ocorrer sem aumento na temperatura local (reações químicas exotérmicas), uma vez que o local de fixação e o tipo do sensor são sensíveis a elevações da temperatura. A rapidez na reação de colagem também é importante, uma vez que facilita o procedimento cirúrgico e a instalação do sensor.

A cola que apresenta estas características e é de fácil acesso é o etil-cianoacrilato, encontrada comercialmente sob o nome de Super Bonder. A cola já foi bastante utilizada em diversos experimentos biológicos e até mesmo em alguns processos cirúrgicos humanos⁵²⁻⁵⁵. Nós utilizamos esta cola para os testes iniciais, migrando para outro derivado do cianoacrilato, de nome comercial Hystoacril (n-butil-cianoacrilato) para a futura utilização em humanos⁵⁶⁻⁵⁸.

Hystoacril é um produto amplamente distribuído e utilizado entre os médicos, e apresentou todas as características citadas anteriormente para o

funcionamento de nosso método. Esta cola já apresenta aprovação junto a ANVISA para procedimentos cirúrgicos no Brasil, o que facilitará o início dos procedimentos em humanos.

O ensaio para verificar se a Hystoacril diminuiria a sensibilidade do método foi realizado conforme o item 2.2.6 e os resultados podem ser observados na figura 17.

Figura 17 - Testes das colas a base de Cianoacrilato. ERA – Elevação da Região Anterior, ERP – Elevação da Região Posterior.

Podemos observar neste gráfico que ocorre maior captação de sinal nas barras verdes, que representam o sensor colado com Hystoacril, quando comparado com as barras cinzas, que mostram a variação da PIC quando o sensor foi colado com Super Bonder.

Analisando isoladamente as barras quando há a elevação da região posterior (ERP) do animal, e com isto o aumento da pressão intracraniana fica claro este aumento na sensibilidade. O mesmo ocorre quando comparamos as barras que representam a elevação da região anterior do animal (ERA) e com isto a queda da PIC. Para facilitar a visualização do gráfico os valores das variações das leituras durante a manobra ERA foram considerados em módulo.

O resultado condiz com o que foi observado durante as cirurgias, uma vez que a Hystoacril (n-butil-cianoacrilato) apresentou maior fluidez que o Super Bonder (etil-cianoacrilato), e com isto o filme de cola entre o osso e o sensor ficou mais delgado, fator que provavelmente foi responsável pelo aumento da sensibilidade.

Com estes resultados, a Hystoacril será a cola de escolha para o uso do método em humanos, uma vez que atende as exigências legais e também práticas para o uso do nosso equipamento.

Simulação de Patologias

5 Simulações de patologias.

Testes do equipamento frente a situações reais são de extrema importância para verificar a eficácia do sistema e necessidade de adaptações do hardware ou do software. Na tentativa de simular tais condições, nós desenvolvemos protocolos para simular duas das principais patologias que levam ao aumento da pressão intracraniana.

5.1 Hidrocefalia.

5.1.1 História.

As referências aos crânios hidrocefálicos podem ser encontradas na literatura médica egípcia de 2.500 aC até 500 dC . Hidrocefalia foi descrita de forma mais clara pelo antigo médico grego Hipócrates no século IV aC, posteriormente uma descrição mais precisa depois foi dada pelo médico romano Galeno, no século II aC.

A primeira descrição clínica e de procedimento cirúrgico para a hidrocefalia aparece no Al-Tasrif (1000 dC) pelo cirurgião árabe, Abu al-Qasim al-Zahrawi, que descreve claramente a drenagem de líquido superficial intracraniano em crianças com hidrocefalia. Ele relatou em seu capítulo sobre as

doenças neurocirúrgicas, descrevendo hidrocefalia infantil como sendo causada por compressão mecânica⁵⁹. Ele afirma:

"O crânio de um bebê recém-nascido é muitas vezes cheio de líquido, ou porque a matrona tem comprimido excessivamente ou por outras razões desconhecidas. O volume do crânio, em seguida, aumenta a cada dia, de modo que os ossos do crânio não se fecham. Neste caso, é preciso abrir o meio do crânio em três lugares, retirar o líquido e em seguida, fechar a ferida apertando o crânio com um curativo".

A hidrocefalia permaneceu um estado intratável até o século XX, quando as derivações e outras modalidades de tratamento neurocirúrgico foram desenvolvidas.

É uma patologia ainda pouco entendida, quantidades relativamente pequenas de pesquisa são realizadas para melhorar os tratamentos para a hidrocefalia, e até hoje ainda não existe cura para a doença⁵⁹.

5.1.2 Dados Experimentais.

A hidrocefalia foi simulada conforme procedimento descrito no item 2.2.7.1., e os resultados estão apresentados na figura 18. É possível observar o aumento da PIC em consequência do aumento do volume de salina injetado.

Figura 18 - Simulação de hidrocefalia em ratos Wistar através de injeção de salina 0.9% no canal raquial.

A injeção de salina até o volume de 0,2 ml levou ao aumento significativo da PIC. Ocorreu estabilização dos valores entre os volumes de 0,2 e 0,3ml, e a partir de 0,3 ml de salina novamente aconteceu o aumento da pressão intracraniana.

Este fato provavelmente está relacionado ao sistema compensatório, capaz de proteger o sistema nervoso de pequenas variações da pressão intracraniana.

A injeção de 0,2 ml de salina induziu o valor máximo da pressão intracraniana aceitável pelo sistema compensatório, a partir daí o sistema

compensatório estabilizou o valor da PIC frente ao aumento do volume injetado. Este sistema foi vencido quando o volume injetado ultrapassou 0,4 ml, quando a pressão intracraniana voltou a crescer sem a interferência de mecanismos de proteção.

5.2 Simulação de tumores intracranianos.

5.2.1 A patologia.

Tumores intracranianos secundários, originados a partir de metástase, são mais comuns do que tumores primários do cérebro e da medula espinhal. Não são conhecidos outros fatores ambientais, além da exposição ao cloreto de vinila ou radiações ionizantes que originem estes tumores.

Mutações e deleções de genes supressores de tumor provavelmente são causas de alguns tipos de tumores cerebrais. Pacientes com várias doenças hereditárias, como a síndrome de Von Hippel-Lindau, neoplasia endócrina múltipla, neurofibromatose tipo 2 estão em alto risco de desenvolver tumores cerebrais. Nos Estados Unidos, a incidência de tumores cerebrais malignos e a prevalência da doença de Alzheimer estão associadas em 19 estados. As duas doenças podem partilhar uma causa comum, possivelmente inflamação⁶⁰.

O aumento de volume de tumores intracranianos leva a variações na pressão intracraniana⁶¹. Esta afirmativa comum entre os médicos, como o esperado fisicamente, levantou a possibilidade do uso de nosso equipamento em

pacientes sob tratamento quimio e radioterápico. Por ser um sistema barato e de fácil utilização pode complementar e/ou substituir o uso da tomografia ou ressonância magnética no acompanhamento do tumor, principalmente tornando o monitoramento da doença acessível em centros onde não há recursos de diagnóstico por imagem.

5.2.2 Resultados.

Os experimentos para verificar o funcionamento do nosso sistema em simulações de crescimento tumoral foram realizados de acordo com a metodologia descrita no item 2.2.7.2.

A figura 19 mostra os resultados dos testes realizados na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Podemos observar que o equipamento foi capaz de monitorar o aumento da massa intracraniana, neste caso representado pelo balão.

Figura 19 - Simulação de tumor intracraniano através da inserção de um balão de água na região subdural de coelho.

A barra correspondente a 1 mL de água não apresentou aumento significativo de pressão, como esperado, uma vez que durante o procedimento observamos que este volume foi suficiente apenas para preencher a mangueira que levava o líquido até o balão. Com 2 e 3 mL de água o sistema foi capaz de registrar o aumento da PIC, que foi simultaneamente visualizado clinicamente através do aumento da pupila do animal.

O volume de 3 mL foi o máximo injetado, pois neste momento os coelhos começaram a apresentar sinais de descerebração e posterior morte.

Comparação com Métodos Invasivos

6 Comparação com métodos invasivos

O equipamento desenvolvido neste trabalho respondia a todas as manobras de variação da PIC em animais, mas para provar que nosso equipamento é realmente capaz de monitorar a pressão intracraniana, foi necessária a comparação do nosso equipamento com os sistemas utilizados nos hospitais.

Optamos por utilizar equipamentos que estão em uso no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, com isto selecionamos o equipamento da empresa Aesculap e o da empresa Johnson & Johnson (Codman).

6.1 Sistema Codman.

A empresa Codman, subdivisão da Johnson & Johnson na área de neurocirurgia, oferece aos hospitais um sistema de monitoramento da PIC de forma invasiva. O sensor é composto por um “strain gauge” conectado à extremidade de uma fibra óptica. O sistema Codman precisa estar em contato direto com o tecido cerebral ou com o líquido para que o monitoramento seja realizado de forma adequada.

Existem três tipos de sensores disponíveis no mercado, o intraparenquimatoso, o subdural e o intraventricular. Os principais problemas deste equipamento são a perda da leitura caso o sensor saia do local no qual foi inserido; a necessidade de recalibração fora do crânio do paciente após alguns

dias de monitoramento, o que exige um novo procedimento de retirada e reinserção; e a possibilidade de infecções, uma vez que um corpo estranho está no interior do sistema nervoso central, com um fio que o liga ao meio externo.

Os médicos e engenheiros hospitalares adicionam mais dois problemas a esta lista de problemas encontrados. O primeiro é o alto custo do monitor e do sensor (monitor aproximadamente R\$30.000,00 e sensor aproximadamente R\$1.000,00), o que impossibilita o acesso desta técnica a maioria dos hospitais do país; outro problema é a dificuldade de manutenção, uma vez que o equipamento é importado e muitas vezes têm que ser enviado até a fábrica para receber ajustes, fato que traz grande inconveniente e demora para a reutilização do mesmo.

6.1.1 Resultados da comparação.

Os testes de comparação dos sinais obtidos simultaneamente pelo nosso sistema e o equipamento da Codman estão descritos no item 2.2.8.1.

Os experimentos mostraram que o novo equipamento apresenta as mesmas respostas que o monitor invasivo intraparenquimatoso da Codman, como pode ser observado no painel B da figura 20. A linha do método invasivo e do nosso sistema se sobrepõe durante as manobras de elevação das regiões anteriores e posteriores dos animais. Os dois sistemas apresentaram os resultados esperados.

Figura 20 - Comparação do sistema minimamente invasivo com o intraparenquimatoso da Codman. A - Análise com mesma escala numérica; B- Gráficos com escalas diferentes para análise do comportamento das curvas. R - Animal na horizontal; ERP - Elevação da Região Posterior; ERA - Elevação da Região Anterior. As linhas azuis correspondem ao novo sistema, as linhas pretas ao sistema invasivo.

É preciso atentar para a diferença entre as unidades de medida, o sistema da Codman apresenta os valores em milímetros de mercúrio (mmHg), enquanto o nosso apresenta em milivolts (mV). O painel A da mesma figura, apresenta os gráficos na mesma escala. É possível observar que o comportamento das curvas é o mesmo, sendo que o nosso sistema apresenta maior variação numérica. Estes dados mostram que o nosso sistema está realmente monitorando a pressão intracraniana.

6.2 Comparação com o sistema Aesculap.

O sistema de monitoramento da pressão cerebral Aesculap (B.Braun - Brain Pressure Monitor), da empresa B.Braun também apresenta os três tipos de

sensores, todos invasivos. Os sensores têm que estar em contato com o tecido cerebral ou liquor para que ocorra o monitoramento.

Este equipamento funciona através de uma mangueira de ar que possui em sua extremidade um pequeno balão, que é inflado durante a calibração e fica inserido na região onde é realizado o monitoramento. A diferença na pressão do tecido circundante acarreta aumento ou diminuição no volume do balão, o que consequentemente levará a variação da pressão interna deste e será usada para o cálculo da variação da PIC.

Este método apresenta todos os problemas citados anteriormente como característicos dos sistemas invasivos, além da dificuldade de manutenção e alto custo para a compra do equipamento e sensores (monitor aproximadamente R\$25.000,00 e sensor aproximadamente R\$800,00).

O sistema Aesculap apresenta outro problema quando comparado aos demais métodos, a mangueira que liga o equipamento ao sensor e o infla com ar é maleável, e qualquer compressão ou torção desta influencia diretamente a medida da PIC. Durante este trabalho, foi possível observar um caso onde houve o aumento de 10 mmHg na pressão intracraniana, quando a mangueira foi colocada sob o travesseiro do paciente.

6.2.1 Resultados da comparação.

Os resultados apresentados abaixo foram obtidos através dos procedimentos descritos no item 2.2.6.3.2.

É possível observar na figura 21 a repetição dos resultados que ocorreram quando o sistema foi comparado com o sistema da Codman.

Figura 21 - Comparação do método minimamente invasivo com o sistema intraparenquimatoso da Aesculap. A – Gráficos com Escalas diferentes; B – Gráficos com escalas iguais para comparação do desenho das curvas. Repouso – Animal na horizontal, ERP – Elevação da região posterior. As linhas pretas indicam o sinal adquirido pelo sistema da Aesculap, as linhas vermelhas o sinal adquirido pelo sistema desenvolvido neste trabalho.

O monitor desenvolvido neste trabalho foi capaz de responder da mesma forma que o intraparenquimatoso da Aesculap como podemos observar no painel B do mesmo gráfico, onde as curvas foram desenhadas com escalas diferentes. No painel A deste gráfico, podemos observar que o nosso sistema apresenta maior variação numérica que o sistema invasivo da B.Braun.

Estes resultados confirmam que o nosso sistema é capaz de monitorar a pressão intracraniana, apresentando a sensibilidade necessária e monitorando o paciente de forma mais segura, minimizando todos os riscos apresentados pelos sistemas invasivos.

Conclusões

7 Conclusões.

Os resultados obtidos durante este trabalho permitiram as seguintes conclusões:

I) ELASTICIDADE CRANIANA: O osso craniano apresenta elasticidade, trazendo com isto uma nova contribuição para a conceituação da doutrina Monro-Kellie, invalidando-a, visto que esta doutrina pregava a inexpandibilidade craniana. O avanço tecnológico permitiu que deformações pequenas na superfície craniana fossem captados pelo sistema minimamente invasivo de monitoramento da PIC, possibilitando assim o uso deste parâmetro com finalidades fisiológicas/médicas. Como discutido anteriormente, a variação no volume do crânio pode indicar a alteração em um dos componentes intracranianos como consequência de patologias.

II) DEFORMAÇÃO CRANIANA E PIC: A variação das dimensões do crânio pode ser associada com alterações da PIC, permitindo assim que este novo método seja empregado no desenvolvimento de um equipamento para monitorar a pressão intracraniana de maneira minimamente invasiva.

III) ESTABILIDADE DO SISTEMA: O sistema desenvolvido durante este estudo apresentou sensibilidade e estabilidade necessárias para a aquisição dos sinais biológicos, sem que houvesse alterações na linha de base ou interferências elétricas capazes de originar ruídos no sinal captado pelo sensor.

IV) ADEQUAÇÃO Á LEGISLAÇÃO: O sistema foi desenvolvido com sistemas de filtros de rede elétrica, para impedir que descargas elétricas possam

chegar até o animal e futuramente ao paciente, atendendo assim as normas da ANVISA.

V) BIOCOMPATIBILIDADE DO SENSOR: Nenhum animal apresentou sinais de alergia, inflamação ou infecção. Foram colhidos materiais para análise bioquímica, histológica e hematológica e foi comprovada a biocompatibilidade dos sensores implantados.

VI) UTILIZAÇÃO EM HUMANOS: A cola utilizada em cirurgias em humanos e aprovada pela ANVISA e Ministério da Saúde (Hystoacril) apresenta elasticidade e secagem rápida, características necessárias para a aplicação do sensor aqui apresentado. Com isto, estando a Hystoacril e o nosso equipamento atendendo as normas regulatórias, estamos prontos para iniciar os testes com humanos.

VII) EQUIPAMENTO COMO NOVA FERRAMENTA EM PESQUISAS: O desenvolvimento de um equipamento para monitorar a pressão intracraniana de forma simples e barata abre um novo horizonte em diversas áreas, tais como farmacologia, neurologia, neurocirurgia, endocrinologia, patologia, entre outras. O uso deste sistema em universidades e centros de pesquisa poderá ampliar os horizontes do conhecimento, e com isto trazer contribuições para a ciência.

VIII) O EQUIPAMENTO E OS SINAIS BIOLÓGICOS: Durante o trabalho o sistema eletrônico e também o software de análise foram aprimorados, e atualmente nosso equipamento é capaz de captar as variações da pressão intracraniana, a frequência e intensidade respiratória e também a frequência cardíaca (figura 22). Com isto nosso sistema poderá fornecer outros sinais biológicos para o médico ou pesquisador, ampliando as variáveis do estudo sem acarretar mais custos ou a necessidade utilizar outros sistemas.

Figura 22 - Sinais fisiológicos. O aumento da sensibilidade e estabilidade do nosso equipamento proporcionou a possibilidade de analisar outros sinais fisiológicos com o uso de filtros matemáticos (FFT). Em cinza observamos o sinal bruto, em preto a tendência da PIC, em azul o sinal do sistema respiratório e em vermelho do sistema cardíaco.

IX) CONTRIBUIÇÃO SOCIAL DA PESQUISA: O trabalho trará importante contribuição social, uma vez que o custo por sensor instalado será cerca de 10x menor que os sistemas invasivos, possibilitando assim a inclusão deste procedimento tão importante na lista de procedimentos autorizados pelo sistema único de saúde (SUS), que atualmente não permite o monitoramento da pressão intracraniana nos pacientes atendidos na rede pública de saúde.

X) DOS CENTROS CIRÚRGICOS PARA OS AMBULATÓRIOS: A

simplicidade na implantação do sistema irá permitir a expansão da análise deste parâmetro médico, uma vez que o procedimento de inserção do equipamento em pacientes é ambulatorial, não necessitando de centros cirúrgicos ou equipe de neurocirurgiões, o que facilitará seu uso também em cidades que não disponham destes recursos.

XI) FORMAÇÃO DE UM NOVO GRUPO:

Durante o trabalho obtivemos resultados que comprovaram a eficiência do método, mas a maior conquista foi a formação de um grupo de estudos da PIC. Inicialmente éramos apenas 3 pesquisadores, o Prof. Sérgio Mascarenhas (físico), Wilson Seluque (engenheiro elétrico) e eu (farmacêutico-bioquímico). Nosso grupo atualmente conta com uma aluna de pós doutorado, 4 alunos de doutorado e 3 alunos de iniciação científica, além de colaboradores em centros de pesquisa em neurociências no Brasil e no exterior. A tendência do grupo é avançar nas novas oportunidades de estudo abertas por este sistema.

XII) INTERNACIONALIZAÇÃO DAS NOSSAS PESQUISAS:

Participamos em setembro do congresso ICP2010, o maior congresso mundial na área de Pressão Intracraniana, que ocorre a cada três anos com revezamento do continente organizador. Este ano ocorreu na Europa, na cidade de Tübingen / Alemanha, e o próximo, em 2013 será na Ásia, na cidade-estado de Cingapura. Quatro trabalhos do nosso grupo foram aprovados para a apresentação neste congresso, sendo um “invited oral paper”, além disso, foi possível estabelecer colaborações com vários grupos. Pudemos entender também o papel da inserção do nosso trabalho na história do monitoramento da PIC. Esta foi iniciada em 1948 como é possível observar nas figuras históricas de número 23

a 26, gentilmente cedidas pelo Professor Doutor Marcos Tatagiba (brasileiro), diretor do departamento de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de Tübingen e atual presidente da Academia Alemã de Neurocirurgia.

Figura 23 - Primeiros Instrumentos de Monitoramento da PIC. Instrumentos utilizados por Joachim Gerlach em 1948.

Figura 24 - Primeiro paciente com monitoramento da PIC. Sistema de monitoramento em tempo real, utilizado por Pierre Janny em 1950.

Figura 25 - Curva obtida por Pierre Janny em 1950. Curva original do monitoramento em tempo real, mostrando variação da PIC ocasionadas por variações posturais do paciente.

Figura 26 - Primeiras análises das ondas da PIC. Primeiras análises, realizadas em 1950 por Pierre Janny.

Claude Monet

**Propostas para pesquisas
futuras**

8 Propostas para pesquisas futuras, em continuidade á esta tese.

A presente tese mostrou-se rica em abertura de novas possibilidades científicas, técnicas e empresariais, a partir da base que foi aqui estruturada.

Dentre outras propomos:

- I) Desenvolvimento de um sistema de monitoramento da pressão intracraniana sem fios (*wireless*), que permitirá mobilidade ao paciente. Este poderá ser levado a outras alas do hospital para exames e procedimentos sem a necessidade de ser desconectado do nosso equipamento, permitindo assim a continuidade do monitoramento da PIC à distância.
- II) Investigações farmacológicas com nosso sistema. Vasto campo que podemos exemplificar com medicamentos para o tratamento de cefaléias, usando a PIC como parâmetro de monitoramento.
- III) Endocrinologia. Avaliação da influência hormonal nas curvas da pressão intracraniana, já temos inclusive resultados preliminares com adrenalina.
- IV) Fisiologia do exercício e fisioterapia. Análise da PIC em exercícios aeróbios e anaeróbios.
- V) Sistema cardiorespiratório e PIC. Pela modulação do sinal temporal da pressão intracraniana e vários fenômenos associados.
- VI) Oncologia. Possibilidade de uso da PIC para monitoramento e avaliação de tratamentos quimioterápicos e radioterápicos.

- VII) Utilização e avaliação do sistema em humanos (já em andamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.)
- VIII) Desenvolvimento de um sistema totalmente não invasivo, que seria o resultado tipo “Holly Grail (cálice sagrado)” da neurociência*.
- IX) Desenvolvimento de produto, para ampla aplicação no mercado médico-hospitalar, inclusive com patente internacional complementando patente já deposita no Brasil sob número PI 0802279-8.
- X) São possíveis inúmeras propostas para trabalhos futuros, tanto a nível macroscópico como molecular, como também, modelagem computacional e na área de bioinformática. Não podemos neste limitado espaço elencá-las mais amplamente, mas pertencem a ampla área de inovação aberta neste setor da PIC, que se tornou a nosso ver, uma variável fisiológica mais disponível, anteriormente limitada pelos drásticos métodos invasivos para obtê-la.

* Agradecemos ao Professor James Halsey, professor emérito de Neurologia da Universidade do Alabama / Birmingham – EUA, por esta estimulante observação, dirigida ao nosso grupo no ICP2010.

REFERÊNCIAS

- 1 MONRO, A. **Observations on structure and functions of the nervous system**. Edinburgh: Creech and Johnson, 1783.

- 2 MUIZELAAR, J.P.; OBRIST, W.D. Cerebral blood flow and brain metabolism with brain injury. In: BECKER D & POVLISHOCK J. **Central nervous system trauma status report**. New York: National Institute of Health, 1985. p. 123-137.

- 3 HALSEY, J.R. Regional cerebral blood flow comparison of right and left hand movement, **Neurology**, v.29, n.1, p.21-28, 1979.

- 4 MARMAROU, A.; TABADDOR, K. Intracranial pressure: physiology and pathophysiology. In: COOPER PR, (Ed.). **Head injury**. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. p. 159-176.

- 5 CRUZ, J. Hemometabolismo cerebral: de medidas isoladas a medidas de monitorização e terapêutica. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 51, n. 1, p. 1-7, 1993.

- 6 LE ROUX, P.D. Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. **Journal of Neurosurgery**, v. 87, n. 1, p. 1-8, 1997.

- 7 COGNARD, C. Dural arteriovenous fistulas as a cause of intracranial hypertension due to impairment of cranial venous outflow. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 308-316, 1998.

- 8 DUKE, B. J. Traumatic bilateral jugular vein thrombosis: case report and review of the literature. **Neurosurgery**, v. 41, n. 3, p. 680-683, 1997

9 KARAHALIOS, D. G. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. **Neurology**, v. 46, n. 1, p. 198-202, 1996.

10 SOLER, D. Diagnosis and management of benign intracranial hypertension. **Archives of Disease in Childhood**, v. 78, p. 89-94, 1998. doi:10.1136/ad.78.1.89

11 SUGERMAN, H.J. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressure in obesity-associated pseudotumor cerebri. **Neurology**, v. 49, n. 2, p. 507-511, 1997.

12 MILHORAT, T.H. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. **Science**, v. 173, n. 994, p. 330-332, 1971.

13 VOGH, B.P.; MAREN, T.H. Sodium, chloride and bicarbonate movement from plasma to cerebrospinal fluid in cats. **The American Journal of Physiology**, v. 228, n. 3, p. 673-683, 1975.

14 BAKAY, E.R.A.; WOOD, J.H. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in trauma. In: BECKER D.; POVLISHOCK J. **Central nervous system trauma status report**. New York: National Institute of Health. 1985. p. 89-137.

15 POLLAY, M. Review of spinal fluid physiology: Production and absorption in relation to pressure. **Clinical Neurosurgery**, v. 24, p. 254-269, 1997.

16 POPP, J.; BOURKE, R.S. Cerebral edema: etiology, pathophysiology and therapeutic considerations. **Contemporary Neurosurgery**, v. 1, n. 1, p. 1-6, 1977.

17 ASATO R. Chronological sequences and blood-brain barrier permeability changes in local injury as assessed by nuclear magnetic resonance (NMR) images from sliced rat brain. **Stroke**, v. 14, n. 2, p. 191-196, 1983.

18 CARLOTTI JR., C. G.; COLLI, B. O.; DIAS, L. A. A. Hipertensão intracraniana: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 2, n. 2, p. 25-34, 1990.

19 SHIGENO, T. The determination of brain water content: microgravimetry versus drying-weighing method. **Journal of Neurosurgery**, v. 57, n. 1, p. 99-108, 1982.

20 ASTRUP, J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. **Journal of Neurosurgery**, v. 56, n. 4, p. 482-498, 1982.

21 LEE, K. R.; HOFF, J. T. Intracranial pressure. In: _____. **Neurology surgery**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. v. 1, p. 491-518.

22 PITLYK, P. J.; PIANTANIDA, T. P; PLOEGER, D. W. Noninvasive intracranial pressure monitoring. **Neurosurgery**, v. 17, n. 4, p. 581-584, 1985.

23 CANGUSSU, S. R. **Infecção no monitoramento intraventricular da pressão intraventricular com drenagem contínua do líquido cefalorraquiano**. 2006, 120p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

24 AUCOIN, P. J.; KOTILAINEN, H. R. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. **American Journal of Medicine**, v. 80, n. 3, p. 369-76, 1986.

25 SMITH, M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. **International Anesthesia Research Society**, v. 106, n. 1, p. 240-248, 2008.

26 PARK, E.; KIM, E. Spontaneous intracranial hypotension: clinical presentation, imaging features and treatment. **Journal of Korean Neurosurgery Society**, v. 45, n. 1, p. 1-4, 2009.

27 ANG, H. A.; CHAN, Y. C., MAHADEVAN, M. Emergency department headache admissions in an acute care hospital: why do they occur and what can we do about it? **Annals of Singapore Academy of Medicine**, v. 38, n. 11, p. 1007-1010, 2009.

28 SHEERIN, F. The imaging of the cerebral venous sinuses. **Seminars in Ultrasound CT MRI**, v. 30, n.6, p. 525-58, 2009.

29 AGID R.; FARB, R. I. Neuroimaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. **Minerva Medica**, v. 97, n.4, p. 365-70, 2006.

30 CZOSNYKA M. Cerebral perfusion pressure in headinjured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. **Journal of Neurosurgery**, v. 88, n. 1, p. 802-808, 1998.

31 LANYON, L. E.; SMITH, R. N. Bone strain in the tibia during normal quadrupedal locomotion. **Acta Orthopaedica**, v. 41, n. 1, p. 238-248, 1970.

32 COCHRAN, G.V. Implantation of strain gages on bone in vivo. **Journal of Biomechanical**, v. 5, n. 1, p. 119-123, 1972.

33 LANYON, L. E. Analysis of surface bone strain in the calcaneus of sheep during normal locomotion. **Journal of Biomechanical**, v. 6, n.1, p. 41-42, 1973.

34 LANYON, L. E.; HAMPSON, W. G.; GOODSHIP, A. E.; SHAH, J. S. Bone deformation recorded in vivo from strain gauges attached to the human tibial shaft. **Acta Orthopaedica**, v. 46, n. 2, p. 256-268, 1975.

35 MACHADO, E. F.; NORMAND, A. C.; NUNES, L. A.; BRENZIKOFER, R.; MACEDO, D. V. Effects of different general anesthetics on serum hemolysis and hepatic and muscular glycogenolysis in rats. **Brazilian Journal of Medicine and Biology Research**, v. 42, n. 11, p. 1035-1038, 2009.

36 MUSIZZA, B. Interactions between cardiac, respiratory and EEG-delta oscillations in rats during anaesthesia. **Journal of Physiology**, v. 580, n. 1, p. 315-326, 2007.

37 LAPOINTE, B. M.; CÔTÉ, C. H. Anesthetics can alter subsequent in vitro assessment of contractility in slow and fast skeletal muscles of rat. **American Journal of Physiology**, v. 277, n. 3, p. 917-921, 1999.

38 HUMPHREYS, T. Thoughts on local anesthesia. **Skinmed**, v. 6, n. 6, p. 293-294, 2007.

39 KRAVITZ, N.D. The use of compound topical anesthetics: a review. **The Journal of American Dental Association**, v. 138, n. 10, p. 1333-1339, 2007.

40 KELLIE, G. An account of the appearances observed in the dissection of two of the three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain. **The Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh**, v. 1, n. 1, p. 84-169, 1824.

41 LUNDBERG, N. The saga of the Monroe-Kellie doctrine in intracranial pressure V. In: ISHII S.; NAGAI, H.; BROCK, M. (Eds). INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTRACRANIAL PRESSURE, 5., 1983, Tokyo. Proceedings, Tokyo: Springer-Verlag, 1983. p. 68-76.

42 ABERCROMBIE, J. **Pathological and practical researches on disease of the brain and spinal cord**. Edinburgh: Waugh and Innes, 1828. p. 371-372.

43 BURROWS, G. **On disorders of the cerebral circulation and on the connection between affections of the brain and diseases of the heart**. Philadelphia: Lea & Blanchard, 1848.

44 MAGENDIE, F. **Recherches anatomique et physiologique sur le liquide céphalo-rachidien ou cérébro-spinal**. Paris, 1842.

45 CUSHING, H. **The third circulation in studies in intracranial physiology and surgery**. London: Oxford University Press, 1926. p. 1–51.

46 FISHMAN, R. A.; DILLON, W. P.; Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension. **Neurology**, v. 43, n. 1, p. 609-611, 1993.

47 BARAMI, K.; SOOD, S.; HAM, S. D.; CANADY, A. I. Postural changes in intracranial pressure in chronically shunted patients. **Pediatric Neurosurgery**, v. 33, n. 2, p. 64-69, 2000.

48 MAHFOUD, F.; BECK, J.; RAABE, A. Intracranial pressure pulse amplitude during changes in head elevation: a new parameter for determining optimum cerebral perfusion pressure? **Acta Neurochirurgica**, v. 152, n.3, p. 443-450, 2010.

49 ALPERIN, N.; HUSHEK, S. G.; LEE S. H.; SIVARAMAKRISHNAN, A.; LICHTOR, T. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture: the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 95, p. 177-181, 2005.

50 VOERMANS, N. C. Postural headache in marfan syndrome associated with spinal cysts and liquor hypotension. **Neuropediatrics**, v. 40, n. 4, p. 201-204, 2009.

51 NG, I.; LIM, J.; WONG H. B. Effects of head posture on cerebral haemodynamics: its influence on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. **Neurosurgery**, v. 54, v. 3, p. 593–598, 2004.

52 MEROLLI, A.; MARCEDDU, S.; ROCCHI, L.; CATALANO, F. In vivo study of ethyl-2-cyanoacrylate applied in direct contact with nerves regenerating in a novel nerve-guide. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, 2010. (Epub ahead of print)

53 GULALP, B.; SEYHAN, T.; GURSOY, S.; ALTINORS, M. N. Emergency wounds treated with cyanoacrylate and long-term results in pediatrics: a series of cases; what are the advantages and boards? **BMC Research Notes**, v. 2, p. 132-1-132-5, 2009, doi:10.1186/1756-0500-2-132

54 GEZICI, A. R.; ERGÜN, R.; YILMAZ, F.; GÜREL, K. The effect of ethyl cyanoacrylate on experimental posterior lateral spinal fusion in a rat model. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 43, n.1, p.52-58, 2009.

55 ELEMEN, L.; SARIMURAT, N.; AYIK, B.; AYDIN, S.; UZUN, H. Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative? **Journal of Pediatric Surgery**, v. 44, n. 3, p.581-586, 2009.

56 WEI, W.; ZHU, Y.; WANG, J.; LI, Y.; LI, J. Cyanoacrylate-assisted arterial anastomosis in rat small bowel transplantation. **Langenbeck's Archives of Surgery**, 2010. (Epub ahead of print)

57 AKSOY, F. Use of N-butyl cyanoacrylate in nasal septoplasty: histopathological evaluation using rabbit nasal septum model. **The Journal of Laryngology & Otology**; v. 124, n. 7, p. 752-758, 2010.

58 ERSOY, O.F. Comparison of cyanoacrylate-assisted arteriotomy closure with conventional closure technique. **Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği**, v. 15, n. 6, p. 535-540, 2009.

59 ASCHOFF, A.; KREMER, P.; HASHEMI, B.; KUNZE, S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. **Neurosurgical Review**, v. 22, n. 2, p. 67-93, 1999.

60 LEHER, S. Glioblastoma and dementia may share a common cause. **Medical Hypotheses**, 2010. (Epub ahead of print)

61 VAN HEMELRIJCK, J.; VAN AKEN, H. The effects of propofol on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with brain tumors. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 40, n. 2, p. 95-100, 1989.