

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

GUSTAVO MOREIRA DA SILVA

**FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA EM PACIENTES
COM HIPERTENSÃO INTRACRANIANA**

Uberlândia

2014

GUSTAVO MOREIRA DA SILVA

FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Processamento de Sinais

Orientador: Prof. Dr. Adriano O. Andrade, PhD

Uberlândia

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S586f

2014

Silva, Gustavo Moreira da, 1987-

Ferramenta para avaliação neurológica em pacientes com hipertensão intracraniana / Gustavo Moreira da Silva. - 2014.
78 f. : il.

Orientador: Adriano de Oliveira Andrade.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.
Inclui bibliografia.

1. Engenharia elétrica - Teses. 2. Processamento de sinais - Técnicas digitais - Simulação (Computadores) - Teses. 3. Pressão intracraniana - Teses. I. Andrade, Adriano de Oliveira. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. III. Título.

CDU: 621.3

GUSTAVO MOREIRA DA SILVA

**FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO INTRACRANIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Processamento de Sinais

Uberlândia, 15 de setembro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Professor Prof. Dr. Adriano O. Andrade, PhD – FEELT/UFU

Orientador

Professor Dr. Adriano Alves Pereira – FEELT/UFU

Professor Dr. Luiz Roberto Aguiar

À minha mãe, aos meus irmãos, ao
Thyago e à todos os meus amigos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por toda a proteção, por toda força, por toda inspiração e por me tornar um privilegiado, sempre cercado de pessoas iluminadas.

A minha mãe Deusirene, meu exemplo de vida, meu orgulho, que nunca mede esforços para que eu consiga realizar meus sonhos e por sempre me mostrar o caminho correto. Ao meu pai Waldecy, pois enquanto vivo também não parou de sonhar no dia em que isso se realizasse, e tenho certeza que ainda continua torcendo por nós no céu.

A Dênia, minha irmã, amiga, conselheira e alma-gêmea. A ela que consegue conversar comigo apenas com o olhar, que sempre me faz sorrir à toa, que sempre se mostra pronta em me ajudar e me apoiar em tudo.

Ao Elias Abbud, meu irmão, meu eterno baby e meu amigo, que é tão bebê, mas também tão maduro. Que sempre tem um ar calmo e de paz, muito obrigado por ser o anjinho da guarda da nossa casa.

Aos meus irmãos, Letícia, Tarcísio e Ana Clara, que cada um do seu jeito e da sua maneira são muito especiais e moram dentro do meu coração.

Ao Thyago, por aparecer na hora mais certa de todas e fazer do meu mundo um lugar muito melhor, que me faz querer ser melhor todo dia e de quem me orgulho muito.

À Maria Paula, minha eterna parceira, minha melhor amiga, minha guardiã. Obrigado por sempre me apoiar, por gostar de mim do jeito que sou e por tudo que aprendi com você.

Aos meus amigos, Lídia, Vinícius, Issa, Edvânia, Fernando, Pablo e Germano, vocês são os melhores amigos que alguém pode ter, sou muito sortudo por ter vocês na minha vida.

Ao meu orientador Adriano Andrade, pelo empenho, pela paciência, pelo exemplo e pelos conselhos e ensinamentos. Obrigado por sempre ter me mostrado o valor do trabalho e pela oportunidade de trabalhar com você. Desejo que você continue transmitindo sua energia e seu conhecimento para as pessoas a sua volta.

Aos amigos do biolab, em especial Mariana, Dhainner, Marcelo e Ângela pelo companheirismo, pelas boas risadas e por todo o apoio.

A CAPES pelo apoio financeiro.

A Cinara e aos professores do programa de pós-graduação em engenharia elétrica.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

RESUMO

A Hipertensão Intracraniana (HIC) é uma condição neurológica que afeta principalmente pacientes com Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE), Acidente Vascular Encefálico (AVC) e hidrocefalia. Atualmente, o tratamento mais adequado dessa condição requer monitorização cerebral contínua dos parâmetros clínicos associados à perfusão cerebral. Nesse contexto, duas variáveis são fortemente relevantes nas avaliações clínicas: A Pressão Intracraniana (PIC) e a Pressão Arterial Média (PAM). O objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de um programa de computador que apresente informações sobre a forma da onda da PIC e sobre a perfusão cerebral. O sistema realiza um processamento digital do sinal da PIC o qual não é encontrado nos monitores multiparamétricos que são geralmente utilizados na monitorização intracraniana. A interface do sistema exibe os seguintes parâmetros: PIC, PAM, Pressão de Perfusion Cerebral (PPC), Índice de Vasoreatividade Cerebral (PRx) e avalia a estacionariedade do sinal da PIC. Além disso, o sistema ainda detecta ondas de Lundberg (A e B) e estima características de vasoreatividade e estacionariedade. Para avaliar a usabilidade do sistema é realizado um estudo de caso, além da extração de características de estacionariedade da curva da pressão intracraniana. A avaliação das características permitiu observar algumas tendências que poderão compor ferramentas de predição da HIC.

Palavras-chave: *Perfusão Cerebral, Pressão Intracraniana, Processamento de Sinais Biomédicos, Volume intracraniano, Vasoreatividade Intracraniana.*

ABSTRACT

The Intracranial hypertension (ICH) is a neurological condition that primarily affects patients with Traumatic Brain Injury (TBI), cerebrovascular accident (CVA) and hydrocephalus. Currently, the best treatment of this condition requires continuous brain monitoring of clinical parameters associated with cerebral perfusion. In this context, two variables are highly relevant in clinical evaluations: The Intracranial Pressure (ICP) and the Mean Arterial Pressure (MAP). The aim of this work is to develop a computer program that provides information on the waveform of the PIC and the cerebral perfusion. The system performs a digital signal processing of the PIC which is not found in multiparameter monitors that are commonly used in intracranial monitoring. The system interface displays the following parameters: ICP, MAP, Cerebral Perfusion Pressure (CPP), Cerebral vasoreactivity index (PRx) and evaluates the stationarity of the signal from PIC. Moreover, the system still detects waves Lundberg (A and B) and estimates the characteristics of stationarity and vasoreactivity. To evaluate the usability of the system a case study is conducted, in addition to extracting features of stationarity curve intracranial pressure. The evaluation of characteristics allowed us to observe some trends that may compose the HIC prediction tools.

Keywords: *Cerebral Perfusion, Intracranial Pressure, Biomedical Signal Processing, Volume Intracranial, Intracranial vasoreactivity.*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: MORTES NO TRÂNSITO NO BRASIL [8].	3
FIGURA 2: ESQUELETO DA CABEÇA. ADAPTADO DE [13].	6
FIGURA 3: DISPOSIÇÃO DAS MENINGES E ESPAÇO SUBARACNÓIDEO. ADAPTADO DE [12]	7
FIGURA 4: ENCÉFALO E PRINCIPAIS ESTRUTURAS. ADAPTADO DE [14].	7
FIGURA 5: TRAJETÓRIA DO LCR PELOS VENTRÍCULOS E ESPAÇO SUBARACNÓIDEO O QUAL É PRODUZIDO OS PLEXOS CORÓIDES E ABSORVIDO PELO SEIO SAGITAL SUPERIOR. ADAPTADO DE [15].	8
FIGURA 6: SUPRIMENTO SANGUÍNEO CEREBRAL. ADAPTADO DE [17].	10
FIGURA 7: RESPOSTAS HOMEOSTÁTICAS PARA MANUTENÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO.	12
FIGURA 8: CURVA DE ELASTÂNCIA QUE MOSTRA A REGIÃO DE BAIXA PIC E BAIXA ELASTÂNCIA (A), BAIXA PIC E ALTA ELASTÂNCIA (B), ALTA PIC E ALTA ELASTÂNCIA (C). A REGIÃO A DESCREVE UM ESTADO NORMAL DE PIC E UMA RESERVA COMPENSATÓRIA PARA TAMPONAMENTO DE VOLUMES. A REGIÃO B EXIBE UM ESTADO DE PIC NORMAL, PORÉM, COM UMA CRÍTICA RESERVA COMPENSATÓRIA. A REGIÃO C É CLARAMENTE ANORMAL E PRONTAMENTE DIAGNOSTICADA PELO NÍVEL DA PIC. ADAPTADA DE [24].	13
FIGURA 9: CURVA PRESSÃO-VOLUME INTRACRANIANA (CURVA DE ELASTÂNCIA) DEMONSTRANDO A VARIAÇÃO NA ELASTÂNCIA (dP/dV) E AMPLITUDE DAS ONDAS DE PULSO DA PIC. ADAPTADA DE [25].	14
FIGURA 10: FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM RESPOSTA A MUDANÇAS NA PRESSÃO DE PERFUSÃO COM AUTO-REGULAÇÃO INTACTA OU ALTERADA. ADAPTADO DE [29].	15
FIGURA 11: DIAGRAMA DOS ESTÁGIOS DE COMPRESSÃO CEREBRAL.	18
FIGURA 12: TRAÇADO DA PIC COM ONDA A.	20
FIGURA 13: TRAÇADO DA PIC COM ONDAS B.	21
FIGURA 14: TRAÇADO DA PIC ONDA C (SEM ANORMALIDADES).	21
FIGURA 15: PARÂMETROS DE MONITORIZAÇÃO DO PACIENTE NEUROLÓGICO GRAVE.	23
FIGURA 16: DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO CATETER DE OXIGENAÇÃO. LOCALIZAÇÃO É SIMILAR A MONITORIZAÇÃO DE PIC E É FREQUENTEMENTE USADA COM O MESMO PARAFUSO. ADAPTADO DE [41].	26
FIGURA 17: ARQUITETURA DO NEUROCare.	33
FIGURA 18: FLUXO DE DADOS ANTES DE SER LIDO PELO NEUROCare.	34
FIGURA 19: TRECHO DE PIC COM RUÍDO.	35
FIGURA 20: RE-EXIBIÇÃO DO TRECHO COM DISCRIMINAÇÃO DE LIMIAR E NOVO CÁLCULO DA MÉDIA DO TRECHO.	35
FIGURA 21: INTERFACE PRINCIPAL DO SOFTWARE. A REGIÃO DELIMITADA PELA LINHA VERMELHA APRESENTA OS GRÁFICOS DA PIC, PAM CPP E PRx. OS BOTÕES DELIMITADOS PELA LINHA LARANJA SÃO OS BOTÕES DE NAVEGAÇÃO PELO EXAME NA QUAL PODE SER ACOMPANHADA PELOS GRÁFICOS DELIMITADOS EM AZUL, OS QUAIS MOSTRAM QUAL A REGIÃO DO EXAME TOTAL QUE ESTÁ SENDO	

EXIBIDA. A REGIÃO DELIMITADA EM VERDE CONTÉM AS CONFIGURAÇÕES DOS GRÁFICOS E A REGIÃO EM ROSA AS INFORMAÇÕES DO EXAME	36
FIGURA 22: PLOTAGEM DA PIC E PAM.....	36
FIGURA 23: PRESSÃO DE PERFUSÃO CEREBRAL	37
FIGURA 24: ÍNDICE DE VASOREATIVIDADE CEREBRAL	37
FIGURA 25: DECOMPOSIÇÃO DO PRx.....	38
FIGURA 26: ESTACIONARIEDADE DA PRESSÃO INTRACRANIANA	38
FIGURA 27: LOCALIZAÇÃO DAS ONDAS DE LUNDBERG.	39
FIGURA 28: TRECHO DA MONITORIZAÇÃO PROCESSADA EM RELAÇÃO À MONITORIZAÇÃO TOTAL	39
FIGURA 29: DIAGRAMA DE EXTRAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS.....	40
FIGURA 30: AVALIAÇÃO COMPLETA DA CPP.....	43
FIGURA 31: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 1º DIA.....	44
FIGURA 32: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 2º DIA.....	45
FIGURA 33: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 3º DIA (MANHÃ).	46
FIGURA 34: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 3º DIA (TARDE E NOITE).....	47
FIGURA 35: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 4º DIA (MANHÃ).	48
FIGURA 36: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 4º DIA (TARDE E NOITE).....	49
FIGURA 37: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 5º DIA (MANHÃ).	50
FIGURA 38: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 5º DIA (TARDE).....	51
FIGURA 39: TELA DE MONITORIZAÇÃO – 7º DIA.....	52
FIGURA 40: EVOLUÇÃO DOS VALORES MÉDIO DA PIC, PAM E CPP.....	53
FIGURA 41: EVOLUÇÃO DO PERCENTUAL DE VASOCOMPENSAÇÃO.....	53
FIGURA 42: CARACTERÍSTICAS DO PRx PARA AS ONDAS A, B E C	54
FIGURA 43: CARACTERÍSTICAS DA FREQUÊNCIA MEDIANA DA ESTACIONARIEDADE DA PIC PARA AS ONDAS A, B E C.....	55
FIGURA 44: CARACTERÍSTICAS DA FREQUÊNCIA PONDERADA DA ESTACIONARIEDADE DA PIC PARA AS ONDAS A, B E C	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DESCRIÇÃO DAS ONDAS DE LUNDBERG	20
TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS AVALIADOS NA EXTRAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS.....	40
TABELA 3: CARACTERÍSTICAS EXTRAÍDAS.....	41

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 O CÉREBRO HUMANO E O TRAUMA.....	1
1.1 Motivação e justificativa	3
1.2 Objetivos do trabalho	4
CAPÍTULO 2 O ESPAÇO INTRACRANIANO	6
2.1 Estruturas cranianas e intracranianas	6
2.1.1 Dinâmica do Líquido Cefalorraquidiano	8
2.1.2 Vascularização Encefálica	9
2.2 Fluxo sanguíneo cerebral	10
2.3 Pressão Intracraniana	11
2.3.1 Pressão de perfusão cerebral	12
2.3.2 Respostas homeostáticas e mecanismos compensatórios	12
CAPÍTULO 3 MONITORIZAÇÃO NEUROLÓGICA MULTIMODAL.....	17
3.1 Evolução histórica da monitorização da pressão intracraniana	17
3.2 A monitorização do paciente neurológico grave.....	23
3.2.1 Monitorização Invasiva	24
3.2.2 Monitorização Não-Invasiva	27
3.2.3 Processamento de Sinais de PIC	29
CAPÍTULO 4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1 Caracterização do estudo.....	31
4.2 A metodologia de coleta de dados	32
4.3 O software NeuroCare	33
4.3.1 Geração do arquivo de dados do paciente	34
4.3.2 Filtragem de artefato	34
4.3.3 Visualização da Informação	35
4.3.4 Extração de Características	40
4.3.5 Considerações Finais.....	41
CAPÍTULO 5 RESULTADOS.....	42
5.1 Estudo de Caso: TCE	42
5.2 Comparação entre as ondas da PIC	54

5.3	Considerações Finais	56
CAPÍTULO 6 CONCLUSÕES.....		57
6.1	Trabalhos Futuros.....	58
REFERÊNCIAS.....		59

Capítulo 1

O CÉREBRO HUMANO E O TRAUMA

Estudado desde a antiguidade e pouco compreendido até hoje o cérebro humano é considerado um dos órgãos mais fascinantes e misteriosos do corpo humano. Ele aprende. Muda. Adapta-se. Possui cerca de 100 bilhões de neurônios, cada um com uns mil dendritos, formando 100 trilhões de sinapses. Os neurônios do cérebro operam em paralelo e o cérebro humano pode acionar cerca de 10 quatrilhões de interconexões por segundo. Isto excede de longe a capacidade de qualquer máquina hoje conhecida. Toda essa complexidade de funcionamento tem alto custo no suprimento de sangue pelo sistema circulatório, por exemplo, o cérebro com seus apenas 1,5 kg (2% da massa de um adulto de 80 kg) recebe cerca de 15% do débito cardíaco[1][2].

O suprimento sanguíneo encefálico é essencial para a manutenção da atividade cognitiva, sensorial e motora, além da coordenação das funções vitais. Estando o cérebro localizado no interior do crânio, uma calota quase inextensível, qualquer aumento de volume no interior do crânio poderá comprometer o suprimento sanguíneo cerebral. O aumento do volume cerebral pode ser resultante de tumores, acidentes vasculares, hidrocefalia e pela lesão secundária ao traumatismo crânio-encefálico (TCE).

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) constitui um problema de saúde pública com forte impacto econômico, uma vez que se mantém como a principal causa de morte entre adultos jovens [3]. Não obstante, mesmo com um decréscimo na ultima década quer em número, quer em gravidade do TCE em países desenvolvidos, a incidência a nível mundial tem aumentado à

custa dos países em desenvolvimento, prevendo-se que, em 2020, constitua uma das principais causas de morte, considerada como uma epidemia silenciosa [4].

A lesão cerebral causada pelo TCE tem duas componentes essenciais: a primária, que diz respeito à lesão mecânica causada pelas forças de aceleração, desaceleração, rotação e compressão que atuam sobre o crânio e cérebro no momento do impacto e a secundária, que se refere a um número de alterações metabólicas e bioquímicas que se perpetuam e agravam o quadro inicial. Os hematomas e edema cerebral de origem vascular e citotóxica resultantes destas lesões aumentam o volume intracraniano, o qual, devido à natureza não expansível, vai levar ao aumento da pressão intracraniana (PIC) e ao compromisso da perfusão e oxigenação cerebrais [5]. Este aumento da PIC é muitas vezes a causa de morte nos indivíduos que sobrevivem ao insulto primário, uma vez que, quando não controlado leva à hérnia cerebral [6].

Sobre as lesões primárias pouco pode ser feito em termos médicos. É para a tentativa de travar os processos secundários que se devem virar as atenções do clínico. Nesses esforços, o *Brain Trauma Foundation*, desde a sua formação tem aprofundado discussões para melhorar a evolução de pacientes com TCE através do trabalho de implementar diretrizes baseadas em evidências. Dentre essas, uma série de recomendações formuladas [7] que se focam em torno da redução da PIC e manutenção da perfusão cerebral.

Nesse contexto, a proposta desse trabalho é extrair informações da curva da PIC, por meio de técnicas de processamento digital de sinais que possam auxiliar na avaliação da perfusão cerebral do paciente neurológico grave. Essas informações visam também a avaliação de técnicas para fins de previsão das variáveis monitoradas.

O presente trabalho está dividido em seis capítulos. O presente capítulo apresentará uma breve introdução ao tema da pesquisa com a motivação para seu desenvolvimento e os objetivos.

O Capítulo 2 aborda a anatomia do espaço intracraniano e a dinâmica do líquido cefalorraquidiano e das estruturas vasculares.

Perspectivas históricas e o estado da arte serão apresentados no Capítulo 3. Na sequência, o Capítulo 4 fornece uma descrição detalhada dos protocolos de coleta e da metodologia de desenvolvimento do software.

O Capítulo 5 apresenta os resultados da avaliação do software através de um estudo de caso e a através dos dados obtidos pelo processamento digital de sinais. Esses resultados visam verificar qual a contribuição de cada variável calculada para o acompanhamento do especialista junto ao paciente neurológico grave.

O Capítulo 6 apresenta as considerações finais, contribuição da pesquisa e estudos futuros.

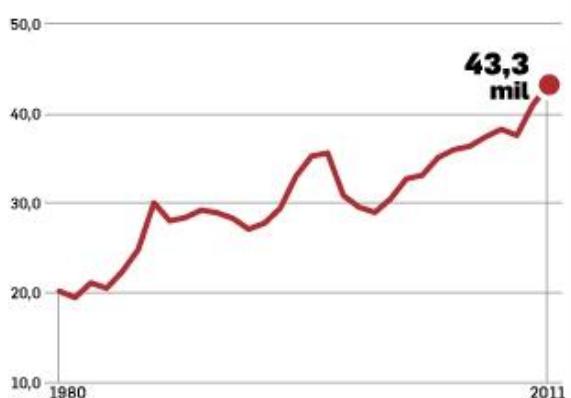
1.1 MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA

Os acidentes de trânsito no Brasil fizeram 980.838 vítimas fatais entre os anos de 1980 e 2011. Segundo o Mapa da Violência 2013 realizado pelo Centro Brasileiro de Estudos Latino Americanos (Cebela), neste último ano, o País alcançou a maior taxa de mortes por cem mil habitantes desde que os dados começaram a ser contabilizados. A Figura 1 mostra no ano de 2011, 22,5 mortes por 100 mil habitantes, pico que já havia sido alcançado em 1996, antes da criação do Código Brasileiro de Trânsito, que logo depois que começou a vigorar contribui para quedas importantes nas taxas [8].

ACIDENTES

● Mortes no trânsito no Brasil. Desde 1980, morreram 980.838 pessoas

Em números absolutos



Por 100 mil habitantes

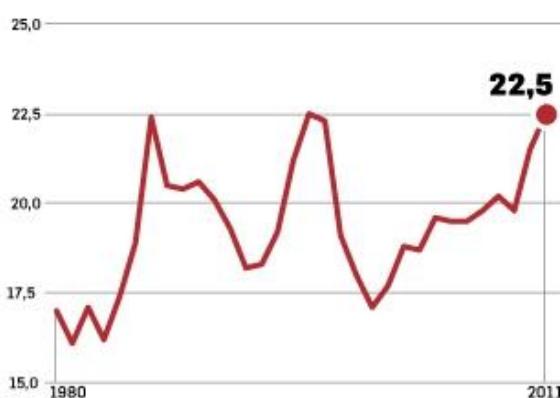


Figura 1: Mortes no trânsito no Brasil [8].

As motos foram os maiores vilões da retomada da violência no trânsito no Brasil, com crescimento de 742,5% nos últimos 15 anos. Em 1996, morriam por acidentes de moto 0,9 pessoas por 100 mil habitantes. O total cresceu para 7,6 mortes por 100 mil habitantes em 2011. No mesmo período, as mortes em acidentes por automóvel também subiram, mas em proporção menor (41,2%). Em 2011, morreram em acidentes de carro 6,5 pessoas por 100 mil habitantes [8].

No cenário mundial a situação do Brasil é ainda pior, segundo um estudo divulgado pela Universidade de Michigan nos EUA com base em dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra que o Brasil ainda tem uma média ruim de fatalidades em colisões de trânsito. Apesar de não estar entre os 25 piores, o país ficou em 42º lugar, com 22 mortes para cada 100

mil pessoas. O primeiro país do ranking, que traz o maior número de mortes, é a Namíbia, com 45 óbitos para 100 mil pessoas [9].

Além dessas perdas o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea) estimou em 40 bilhões de reais o prejuízo anual causado pelos acidentes. Esse valor é composto de despesas hospitalares, danos ao patrimônio, benefícios previdenciários pagos às vítimas ou aos seus dependentes e perda do potencial econômico de cidadãos no auge de sua produtividade, segundo os dados do seguro por Danos Pessoais causados por Veículos Automotores de via Terrestre (DPVAT), têm entre 18 e 44 anos [10]. Além do foco nas campanhas publicitárias de conscientização e melhor treinamento dos motoristas e forçá-los a respeitar as regras de trânsito, também se torna importante do ponto de vista médico fornecer a esses pacientes o melhor tratamento possível.

Essas estatísticas mostram a evidente necessidade de programas educativos visando melhoria das condições de segurança no trânsito, funcionando como verdadeira profilaxia desta epidemia. Com freqüência tão elevada, é natural que o assunto TCE tenha se tornado um grande laboratório de pesquisa, com importantes avanços e conquistas nos últimos anos. Esses estudos possibilitaram uma melhor caracterização das lesões, da compreensão da energia cinética, da evolução e dos mecanismos das mesmas, trazendo algumas informações úteis na elaboração de condutas no manuseio clínico e cirúrgico desses pacientes. O resgate com manuseio adequado, a melhoria do atendimento de emergência, e os protocolos de atendimento seqüencial clínico e cirúrgico vêm de certa forma minimizar o número de óbitos e influenciar positivamente o tratamento e a evolução, colaborando para a redução das seqüelas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

1.2 OBJETIVOS DO TRABALHO

O presente trabalho tem como objetivo propor uma ferramenta computacional que realize a extração de características do sinal da pressão intracraniana e pressão arterial média, gerados por correlações, funções de modo intrínseco e outras, a fim de auxiliar o corpo clínico na avaliação dos sinais. Essa extração de características sempre tem como objetivo a tentativa de observação da perfusão cerebral ótima de cada paciente.

Esta pesquisa visa também responder aos seguintes questionamentos:

Qual a utilidade de um software que exiba o índice de vasoreatividade sincronizado com demais parâmetros hemodinâmicos?

É possível observar na estacionariedade do sinal da PIC nas diversos padrões de ondas da PIC? O estudo pretende também investigar o estado da arte das principais técnicas de monitorização da pressão intracraniana, e sugerir trabalhos futuros que possam ser desenvolvidos a partir do mesmo.

Capítulo 2

O ESPAÇO INTRACRANIANO

2.1 ESTRUTURAS CRANIANAS E INTRACRANIANAS

O esqueleto da cabeça ou crânio, composto por vários ossos divididos forma duas outras estruturas ósseas, o *esqueleto da face* e o *neurocrânio* (Figura 2). O crânio possui uma cavidade conhecida como cavidade craniana ou calvária que provê o invólucro para as meninges, encéfalo, nervos cranianos e vasos sanguíneos [10-12].

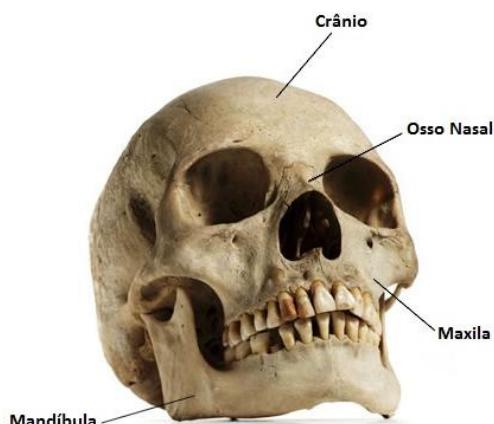


Figura 2: Esqueleto da cabeça. Adaptado de [13].

Envolvidas pelo crânio estão as meninges que por sua vez envolvem o encéfalo e a medula espinal. As meninges cranianas são compostas por 3 camadas, sendo elas: a mais externa (**dura-máter**), uma camada média (**aracnóide-máter**) e a mais interna aderida à superfície cerebral (**pia-máter**). Dentre as funções da meninge estão: proteção do encéfalo, arcabouço de sustentação dos vasos sanguíneos. Além disso, as meninges contêm o espaço subaracnóideo, que é uma cavidade cheia de líquido, o Líquido Cefalorraquidiano (LCR). A Figura 3 mostra a disposição das meninges e do espaço subaracnóideo no interior do crânio [11].

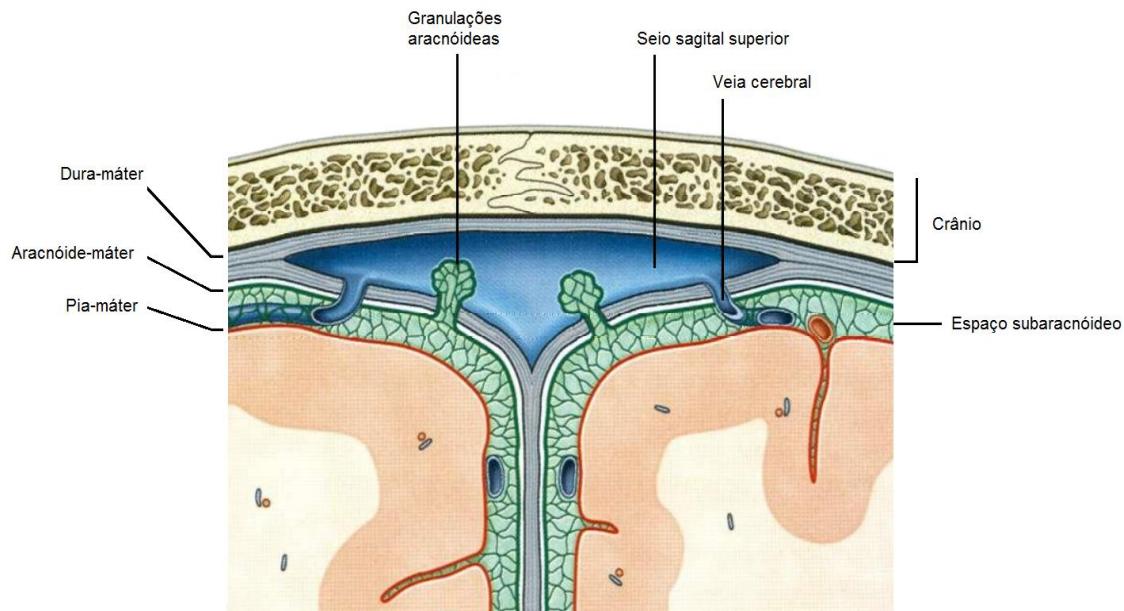


Figura 3: Disposição das meninges e espaço subaracnóideo. Adaptado de [12]

A meninge Pia-máter representada na Figura 3 pela linha vermelha, separa o tecido cerebral do espaço subaracnóideo (em verde), o qual é preenchido por LCR. O encéfalo é então localizado no interior do crânio e protegido pelas meninges e pelo LCR formando, juntamente com a medula espinal, o sistema nervoso central. O encéfalo e as suas principais regiões são mostrados na Figura 4.

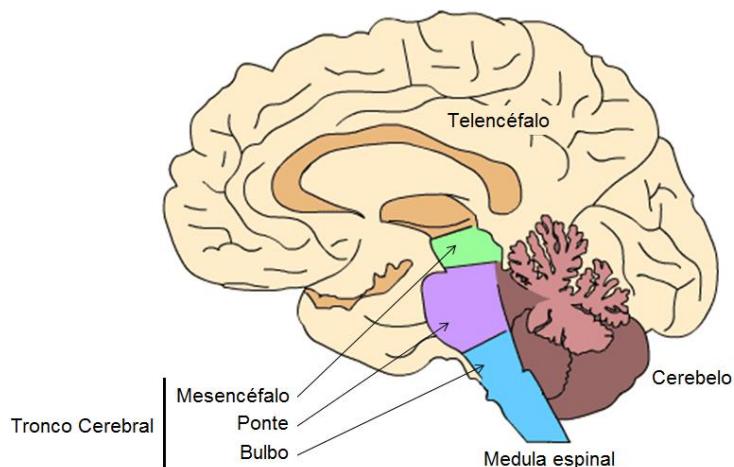


Figura 4: Encéfalo e principais estruturas. Adaptado de [14].

2.1.1 Dinâmica do Líquido Cefalorraquidiano

O Líquido Cefalorraquidiano (LCR) também chamado de líquor ou líquido cérebro-espinhal é um líquido claro com uma constituição semelhante à do sangue o qual acolchoa e nutre o encéfalo. Sendo sua função primordial a proteção mecânica do sistema nervoso central formando uma espécie de colchão líquido no espaço subaracnóide o qual distribui, segundo o princípio de Pascal, qualquer choque ou pressão um algum ponto das meninges [11][12].

O estudo das características físico-químicas e citológicas do LCR fornece valiosas informações acerca da fisiopatologia do sistema nervoso central, permitindo o diagnóstico de diversas afecções que acometem o sistema nervoso. O LCR normal de um adulto é límpido e incolor, apresenta mais cloretos e menos proteínas que o plasma sanguíneo, seu volume total é de 100 a 150 cm³, renovando-se completamente a cada 8 horas [11].

Sabe-se que o LCR é produzido principalmente pelos plexos coróides que estão localizados em sua maior parte nos ventrículos laterais. Destes, o LCR é transportado para o 3º ventrículo pelos forames interventriculares e daí ao 4º ventrículo através do aqueduto cerebral. O LCR formado nos ventrículos, através das aberturas medianas e laterais do 4º ventrículo, alcança o espaço subaracnóideo e é reabsorvido pelas granulações aracnóides. A reabsorção do LCR pelas granulações aracnóides é feita no seio sagital superior, portanto o movimento do líquor no espaço subaracnóideo se faz debaixo para cima. A Figura 5 mostra o trajeto percorrido pelo líquor desde a sua produção até a sua reabsorção.

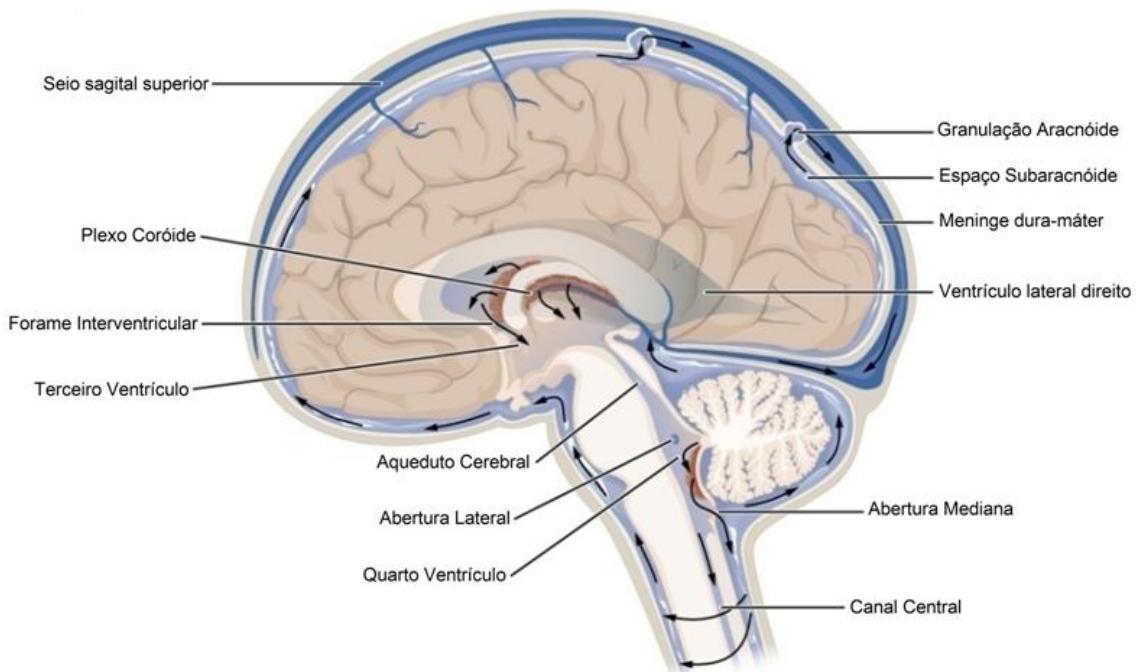


Figura 5: Trajetória do LCR pelos ventrículos e espaço subaracnóideo o qual é produzido nos plexos coróides e absorvido pelo seio sagital superior. Adaptado de [15].

2.1.2 Vascularização Encefálica

Altamente especializadas, as estruturas do sistema nervoso metabolizam elevadas e permanentes quantidades de glicose e oxigênio. Como consequência, a atividade encefálica depende de uma degradação oxidativa de carboidratos e não pode, nem por pouco tempo, ser sustentada por metabolismo anaeróbio, tornando muito elevado o consumo de oxigênio e glicose pelo cérebro. Tal consumo exige, portanto, um intenso fluxo sanguíneo. [11]

Desta forma, quedas ou suspensão do fluxo sanguíneo encefálico ou mesmo quedas nas concentrações de glicose e oxigênio circulantes não são toleradas por mais do que poucos segundos. Além disso, áreas diferentes do sistema nervoso central são lesadas em tempos diferentes, sendo as áreas filogeneticamente mais recentes são as que primeiro se alteram. Assim o neocôrtex será lesado primeiro que as demais áreas mais antigas na escala evolutiva. [15].

Os processos patológicos que acometem os vasos cerebrais interrompem a circulação de determinadas áreas cerebrais, causando necrose e amolecimento do tecido nervoso, acompanhados de alterações sensoriais, motoras e psíquicas, que geralmente são características da área e a artéria lesada. A prevenção, diagnóstico e tratamento de todos estes processos exige um estudo da vascularização do sistema nervoso central [15].

As principais artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo cerebral são mostradas na Figura 6. Dessas, as artérias carótidas internas e vertebrais originadas no pescoço são especializadas para a irrigação do encéfalo. Na base do crânio estas artérias formam um polígono anastomótico, o polígono de Willis, de onde saem as principais artérias para a vascularização cerebral.

Outra peculiaridade das artérias encefálicas são os mecanismos de amortecimento das ondas sistólicas responsáveis pela pulsação das artérias, a citar: a pouca espessura da túnica média e a maior espessura da túnica elástica se comparada com as artérias de outras áreas. Existem outros dispositivos anatômicos com a mesma finalidade de amortecer o choque da onda sistólica a tortuosidade que apresentam as artérias carótidas e vertebrais ao penetrar o Polígono de Willis [11][15][16].

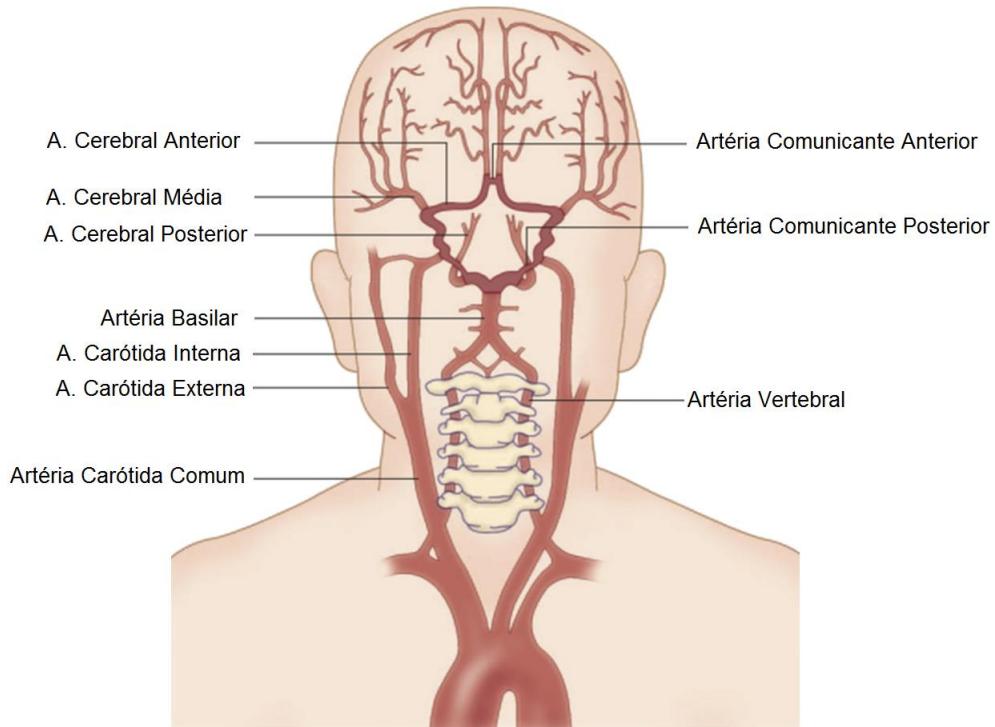


Figura 6: Suprimento Sanguíneo Cerebral. Adaptado de [17].

2.2 FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

Considerando o elevado fluxo sanguíneo cerebral, em que se estima que em um minuto circula pelo encéfalo uma quantidade de sangue aproximadamente igual a seu próprio peso. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é diretamente proporcional à pressão arterial (PA) menos a pressão venosa (PV) e inversamente proporcional à resistência cerebrovascular (RCV) [11] 18]. Assim tem-se:

$$FSC = \frac{PA - PV}{RCV} \quad (1)$$

Como a pressão venosa cerebral varia muito pouco, a fórmula pode ser simplificada por:

$$FSC = \frac{PA}{RCV} \quad (2)$$

Ou seja, o fluxo sanguíneo cerebral é diretamente proporcional à pressão arterial e inversamente proporcional à resistência cerebrovascular [11]. A resistência cérebro vascular depende principalmente dos seguintes fatores:

- A) *Pressão intracraniana* – cujo aumento, decorre de hematomas, tumores e outros processos expansivos que comprimem não somente as estruturas em sua vizinhança, mas todas as estruturas da cavidade craniana. Essa expansão eleva a resistência cerebrovascular;
- B) *Condição da parede vascular* – que pode estar alterada em certos processos patológicos, como as arterioscleroses, que aumentam consideravelmente a resistência cerebrovascular;
- C) *Viscosidade do sangue*;
- D) *Calibre dos vasos cerebrais* – regulado por diversos fatores, entre eles fatores nervosos representados por fibras do sistema nervoso autônomo, que se distribuem na parede das arteríolas cerebrais. Além disso, é importante destacar a ação vasodilatadora do CO₂.

O objetivo de trabalhos no âmbito na monitorização da pressão intracraniana é avaliar um dos principais fatores responsáveis pela piora do FSC. Uma vez que a PIC, juntamente com a medida da pressão anterial são medidas indiretas para se avaliar o FSC.

2.3 PRESSÃO INTRACRANIANA

A pressão intracraniana é a pressão no interior do crânio em relação à pressão da atmosfera. A PIC é, portanto, uma força dinâmica que flutua ritmicamente com os ciclos cardíacos e respiratórios e com as alterações hemodinâmicas em resposta a processos fisiológicos específicos. A PIC pode ser medida nos espaços interventriculares, epidurais, subdurais e no parênquima. A pressão no interior do crânio depende de variáveis, tais como: a orientação do eixo crânio espinhal em relação ao eixo gravitacional, a pressão atmosférica e principalmente ao volume e elasticidade dos conteúdos crânicos. A PIC normal varia em torno de 10 mmHg, tendo como um limite médio de normalidade 20 mmHg [19], em que na curva normal da PIC são facilmente encontrados dois componentes, os componentes cardíacos e respiratórios.

As funções neurológicas são sensíveis a PIC devido à sua influência no fluxo sanguíneo cerebral [20]. Uma vez que o cérebro não tem uma ampla capacidade de armazenamento de oxigênio e glicose, o tecido cerebral precisa de um suprimento constante de nutrientes em concordância com a sua demanda metabólica.

2.3.1 Pressão de perfusão cerebral

Perfusão via leito vascular refere-se à injeção sanguínea que é realizada através de uma pressão de influxo menos uma pressão de efluxo garantindo, portanto, um fluxo sanguíneo global. A diferença entre as pressões de influxo e a de efluxo sanguíneo é a chamada pressão de perfusão, e quando se refere à perfusão no cérebro tem-se a Pressão de Perfusão Cerebral (PPC). A PCC pode ser simplificada por meio da analogia entre pressão de influxo e Pressão Arterial Média (PAM) e a redução da pressão de efluxo venoso à pressão intracraniana, como mostrado na Equação 3 abaixo:

$$PPC = \text{Pressão de influxo} - \text{Pressão de efluxo} \longrightarrow PPC = PAM - PIC \quad (3)$$

2.3.2 Respostas homeostáticas e mecanismos compensatórios

Uma mudança no volume de um compartimento cerebral é acompanhada de uma recíproca mudança no volume dos outros compartimentos. Essa afirmação, decorrente da doutrina de Monro-Kellie [21] continua aplicável, afinal, de acordo com Burrows [22] o volume de sangue cerebral pode variar com mudanças recíprocas do volume cerebral ou do LCR.

Dessa forma, os níveis patológicos de PIC geralmente são devidos a aumentos no volume e na elasticidade do conteúdo crânio-espinhal [23]. O primeiro dano pelo qual uma hipertensão prejudica o cérebro é devido ao seu efeito no fluxo sanguíneo encefálico. Um segundo dano decorre de alterações no cérebro, como hérnia do tecido cerebral. No entanto, o cérebro se vale de várias respostas homeostáticas para a manutenção do fluxo sanguíneo mesmo na presença de um volume intracraniano aumentado. A Figura 7 ilustra esses mecanismos reguladores.

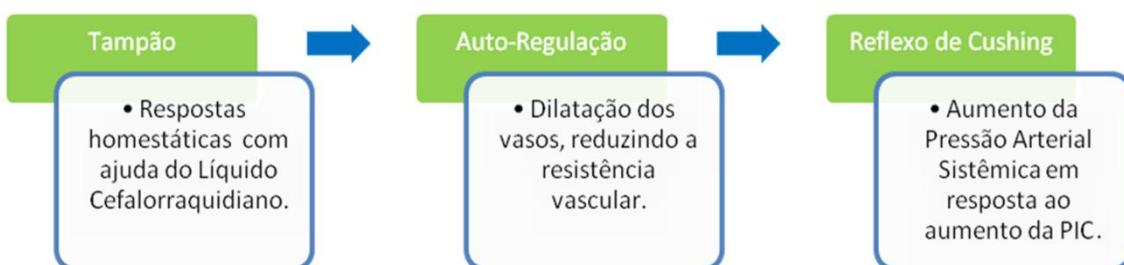


Figura 7: Respostas homeostáticas para manutenção do fluxo sanguíneo.

Tampão

As respostas mais imediatas de tampão de volume são as decorrentes da substituição de LCR. Tais respostas podem ser evidenciadas pelos efeitos que a variação de pressão intracraniana provoca no volume intracraniano, tal efeito é exibido por meio da curva de elastância a qual é exibida na Figura 8. Essa é uma curva de pressão/volume e pode ser dividida em regiões de baixa e alta elastância e baixa e alta pressão. A região de baixa elastância (A) indica que os aumentos de volume são compensados por tamponamento de volume, já a região de alta elastância indica uma descompensação do sistema onde pequenas variações de volume intracraniano resultam em grandes variações de pressão, como mostrado na Figura 9. Essa descompensação observada na região de alta elastância é subdividida e pode ainda ter baixos valores de pressão (B) e altos valores de pressão (C). A porção B, alta elastância e baixa pressão, é uma região crítica e de difícil diagnóstico, mas importantíssima para prevenir eminentes e perigosos aumentos de PIC. [24].

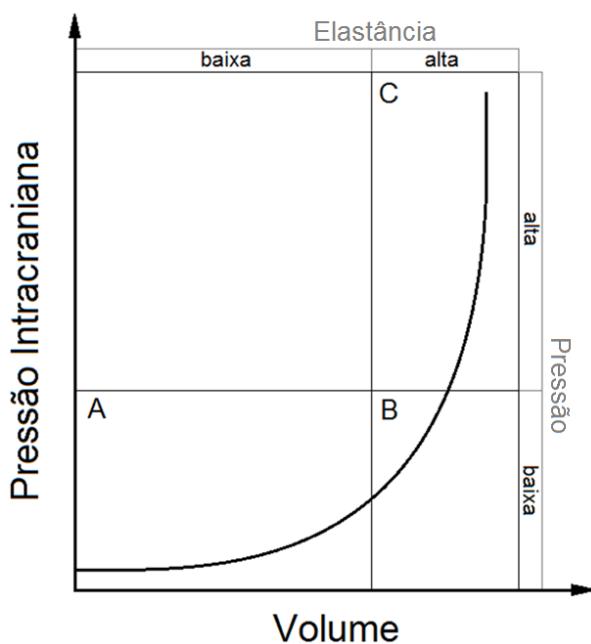


Figura 8: Curva de elastância que mostra a região de baixa PIC e baixa elastância (A), baixa PIC e alta elastância (B), alta PIC e alta elastância (C). A região A descreve um estado normal de PIC e uma reserva compensatória para tamponamento de volumes. A região B exibe um estado de PIC normal, porém, com uma crítica reserva compensatória. A região C é claramente anormal e prontamente diagnosticada pelo nível da PIC. Adaptada de [24].

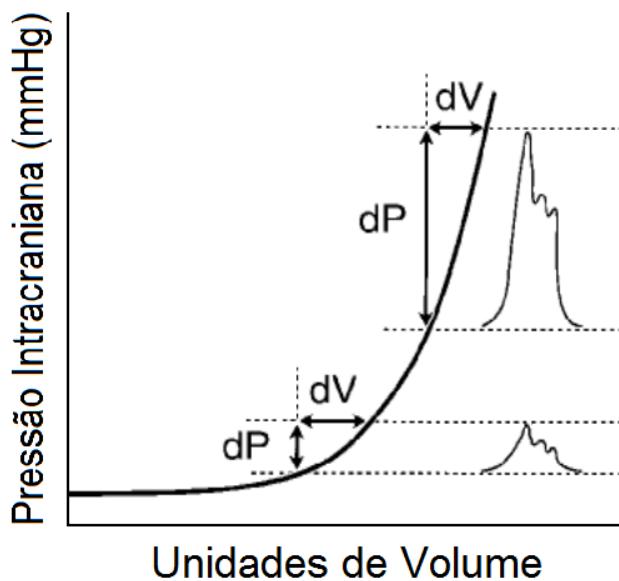


Figura 9: Curva pressão-volume intracraniana (curva de elastância) demonstrando a variação na elastância (dP/dV) e amplitude das ondas de pulso da PIC. Adaptada de [25].

Essas relações de pressão-volume intracranianas foram caracterizadas nos estudos de Langfitt o qual mediu a PIC por cateteres subaracnóideos no macaco Rhesus frente à gradativa expansão de um balão extradural [27]. Quando o balão se expandia com água parecia que não havia aumento na PIC durante a infusão dos primeiros poucos milímetros de água (Figura 9). A interpretação foi como se o volume acrescentado ao balão fosse quase equivalente ao decréscimo de volume de um ou mais compartimentos intracranianos, de modo à pressão continuar constante. Com a contínua expansão do balão, a PIC no macaco começava a subir e muito mais rapidamente, tornando-se quase vertical ao eixo horizontal. A porção horizontal da curva foi chamada de período da compensação do espaço e a porção vertical foi chamada de período da descompensação do espaço.

Auto-Regulação

Depois de exaurida a capacidade de tamponamento de volume e a PIC começar a subir, comprometendo a pressão de perfusão cerebral entra em ação o segundo mecanismo compensatório de resposta homeostática. Esse ocorre graças aos reflexos de resistência cérebro-vascular que consegue manter constante o fluxo de sangue constante a despeito de mudanças na pressão de perfusão cerebral. A Figura 10 exibe a relação do fluxo sanguíneo cerebral com a pressão de perfusão cerebral, o reflexo da auto-regulação responde à PPC tanto se for devido a quedas da PAM quanto aumento da PIC em que esse fenômeno diminui o tônus cérebro-vascular.

Enquanto a auto-regulação normal capacita o fluxo sanguíneo cerebral a ficar estável apesar da baixa pressão de perfusão cerebral, a auto-regulação anormal leva o fluxo sanguíneo cerebral a seguir passivamente a pressão de perfusão cerebral, como ilustrado na Figura 10 [28].

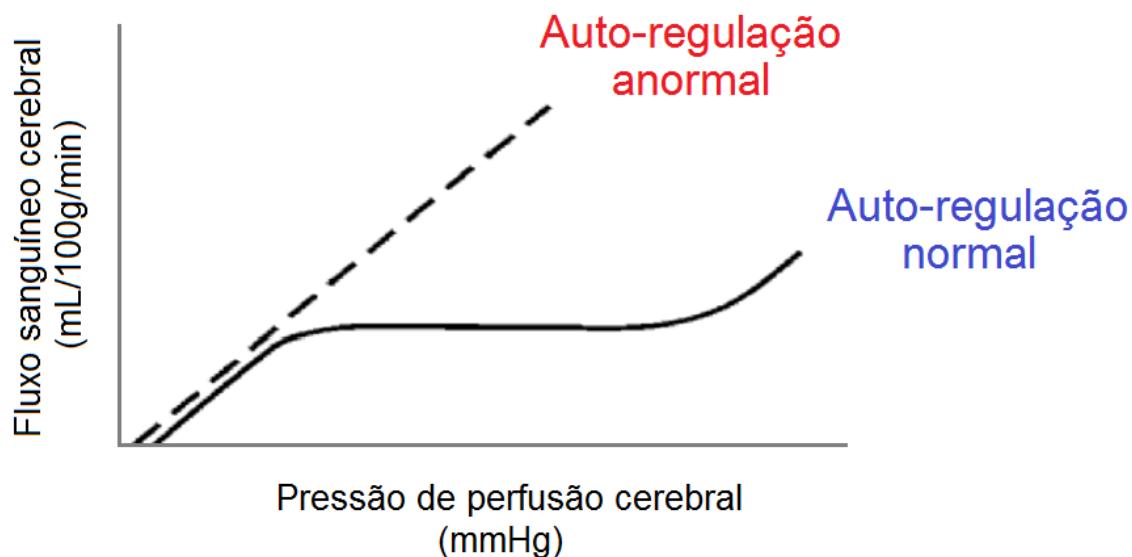


Figura 10: Fluxo sanguíneo cerebral em resposta a mudanças na pressão de perfusão com auto-regulação intacta ou alterada. Adaptado de [29].

Reflexo de Cushing

Quando a capacidade de tamponar volume e os ajustes de regulação é ultrapassado, o fluxo sanguíneo cerebral pode provocar isquemia cerebral. Para manter a pressão de perfusão cerebral adequada, a PA pode ser aumentada por meio de resposta vasopressora [30]. Cushing descreveu o aumento na pressão sanguínea quando a PIC se aproximava da PAM [31]. Esta resposta à HIC parece ser um esforço homeostático por parte do organismo para assegurar um fluxo adequado do sangue para o cérebro. O aumento da pressão sistêmica do sangue arterial relacionado com o reflexo de Cushing resulta da liberação maciça de catecolaminas. O estímulo simpático causa vasoconstricção periférica e aumento do tônus cardíaco [32].

A hipertensão sistêmica grave num paciente com PIC elevada indica prognóstico reservado. No caso, tamponamento de volume, auto-regulação e hipertensão arterial são incapazes de

assegurar um fluxo sanguíneo cerebral adequado. Quando o fluxo sanguíneo cerebral diminui cerca de 40% dos níveis basais, cessa a atividade elétrica do córtex cerebral e a própria atividade das enzimas do tipo Na^+K^+ ATPase nas membranas celulares começam a falhar. E quando o fluxo sanguíneo cerebral cai abaixo de 20% do normal o paciente neste estágio está moribundo e rapidamente apresentará morte cerebral [23].

Capítulo 3

MONITORIZAÇÃO NEUROLÓGICA MULTIMODAL

3.1 EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

O primeiro relato sobre o significado clínico da observação da pressão intracraniana surge no *Papyrus* de Edwin Smith do antigo Egito. Dessa época, há múmias os quais seus crânios apresentaram orifício de craniotomia, possivelmente para alívio da hipertensão intracraniana [33]. Mas, o que é considerado o marco inicial das investigações sobre volume e pressão dos componentes intracranianos é o trabalho dos pesquisadores escoceses Alexandre Monro e George Kellie [34]. Em 1822 Jorge Kellie apresentou numa reunião da Sociedade Médico-Cirúrgica de Edimburgo, achados da autópsia de duas mortes devidas à exposição ao frio, cujas

observações pareciam confirmar a tese do seu mentor, Alexander Monro, de que o crânio rígido protege o cérebro, mediante impedimento de modificações do volume de sangue [21].

Segundo Monro, “a quantidade de sangue dentro do crânio deve ser sempre a mesma, ou quase a mesma, em todas as oportunidades”, e ainda acrescenta, “exceto nos casos em que água ou outra matéria é derramada dos vasos sanguíneos; porque nestes, uma quantidade de sangue igual ao volume da matéria derramada será pressionada para fora do crânio”. A doutrina de Monro-Kellie propõe então que o crânio é uma “caixa rígida” preenchida por cérebro “quase incompressível” com volume total praticamente constante e que qualquer aumento de volume eleva a pressão intracraniana [21, 35].

Em sua forma original, a teoria Monro-Kellie não leva em consideração o líquido cefalorraquidiano como componente do compartimento intracraniano, tal conceito introduzido em 1846 por Burrows [22] e reformulado no início do século 20 por Weed [36] permitindo mudanças recíprocas em todos os constituintes crânioespinais. A Equação 4 mostra a idéia então proposta de volume intracraniano.

$$V_{intracraniano} = V_{cérebro} + V_{sangue} + V_{LCF} \quad (4)$$

Em 1878 o francês Duret propôs quatro estágios de compressão cerebral, nos quais, estes estágios foram transcritos em termos clínicos pelo austríaco Kocher em 1901 [37]. A Figura 11, mostra o esquema da evolução da hipertensão intracraniana proposta por Duret.

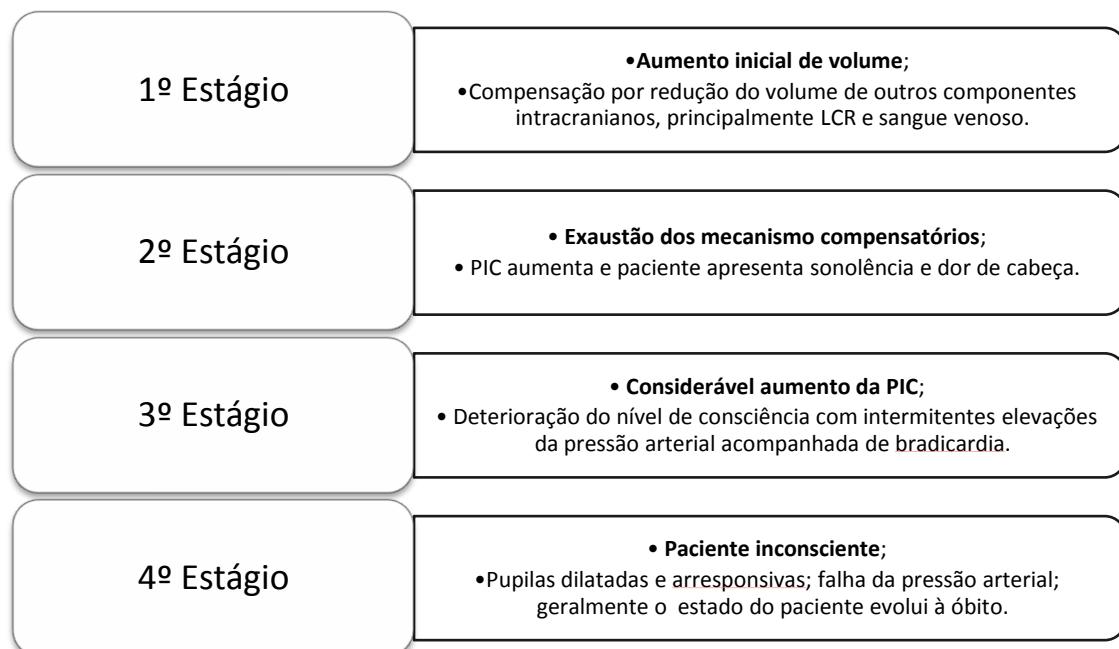


Figura 11: Diagrama dos estágios de compressão cerebral.

Em 1897 foi introduzida a punção lombar na medicina clínica, procedimento descrito por Quincke. Tal procedimento permitiu a primeira medida da pressão intracraniana, considerando que essa medida é realizada de uma maneira indireta. A medida é indireta porque é definida como a pressão necessária para prevenir o escape de LCR através de uma agulha introduzida no espaço subaracnóide [38]

Ayala em 1925 observou uma queda da pressão lombar que ocorreu quando o líquido cefalorraquidiano era removido dos pacientes. É descrito o grau de diminuição da pressão em relação ao volume de CSF removido e a "elasticidade" das meninges. O Índice de Ayala desenvolvido a partir deste trabalho é definido como a queda de pressão, dividido pelo volume de fluido removido. Esse índice foi considerado baixo em pacientes com diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna e alta em pacientes com tumores cerebrais [38,39].

Weed e Flexner em 1932 estudaram o efeito sistemático de colunas hidrostáticas sobre as propriedades elásticas do sistema cranioespinhal observando as alterações de pressão e volume de durante a inclinação, para cima e para baixo, na cabeça de animais. Eles definiram um coeficiente de elasticidade baseado na lei de Hook ($E_0 = \text{tensão} / \text{deformação}$), que não mostrou qualquer alteração sob uma variedade de condições experimentais [40]. O coeficiente de elasticidade baseado pela lei de Hook foi discordante de resultados posteriores realizados por Ryder *et al.* que em 1951 foram os primeiros a caracterizar a relação pressão-volume cranioespinhal como não-linear, descrita através de uma função hiperbólica que implica um aumento da elastância a medida que se aumenta a pressão [41]. Além do que Weed e seus colaboradores somente tenham estudado as propriedades elásticas durante um limitado intervalo de pressão fisiológica.

Mesmo que desde o final do século 19 a pressão do LCR espinal fora utilizada como medida indireta da PIC, o primeiro relato do uso do monitoramento contínuo da pressão intracraniana via cateter ventricular foram por Guillaume e Janny em 1951 [42] e mais tarde por Lundberg em 1960 [43]. E a partir daí, a monitorização da PIC tornou-se um componente importante no diagnóstico e tratamento de várias condições neurológicas.

O objetivo da tese de Lundberg foi proporcionar um método para a canulação ventricular que foi minimamente traumática, tinha um baixo risco de infecção e de fuga, facilitou uma gravação contínua da PIC, e era fácil de manusear e de manter. Seu trabalho estabeleceu monitorização da PIC intraventricular como uma alternativa válida e segura para o monitoramento contínuo. Além disso, descreveu três padrões de onda associados com patologia intracraniana, sendo elas: Ondas A, B e C. A Tabela 2 caracteriza os três padrões de onda da PIC descritos por Lundberg.

Tabela 1: Descrição das ondas de Lundberg

Ondas de Lundberg	
Onda A	Aumento da PIC até alcançar níveis de 50 a 100 mmHg que mantém um platô por 2 - 15 minutos, seguida de uma queda abrupta (Figura 12).
Onda B	Aumentos abruptos da PIC até 50 mmHg, com freqüência de 1 a 2 por minuto. Experimentos mostram que estas ondas estão relacionadas diretamente ao fluxo sanguíneo cerebral e ao diâmetro dos vasos. São consideradas de questionável significância clínica (Figura 13).
Onda C	Reflexo da onda arterial, sendo também conhecida como onda de Mayer e pode ser considerada normal (Figura 14).

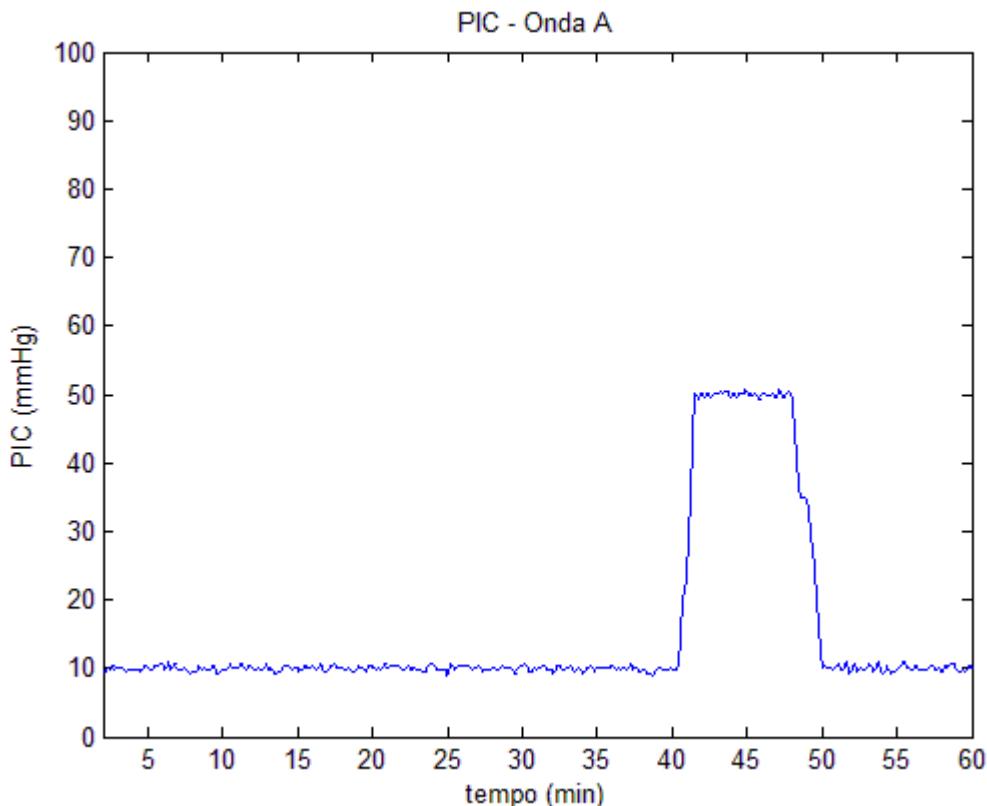


Figura 12: Traçado da PIC com onda A.

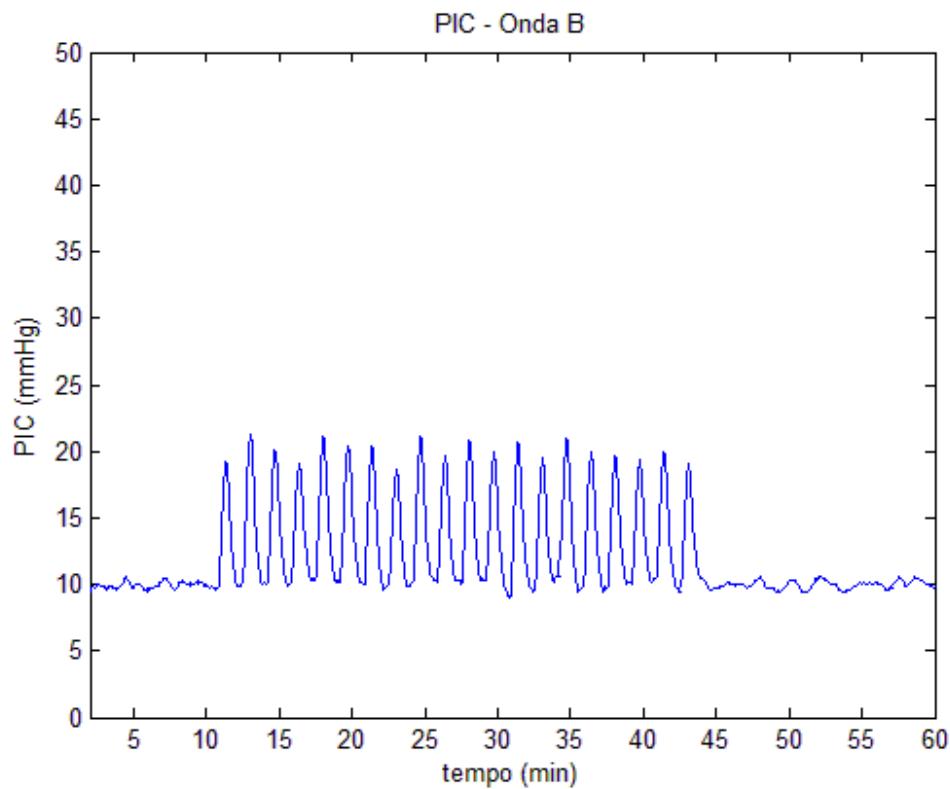


Figura 13: Traçado da PIC com ondas B.

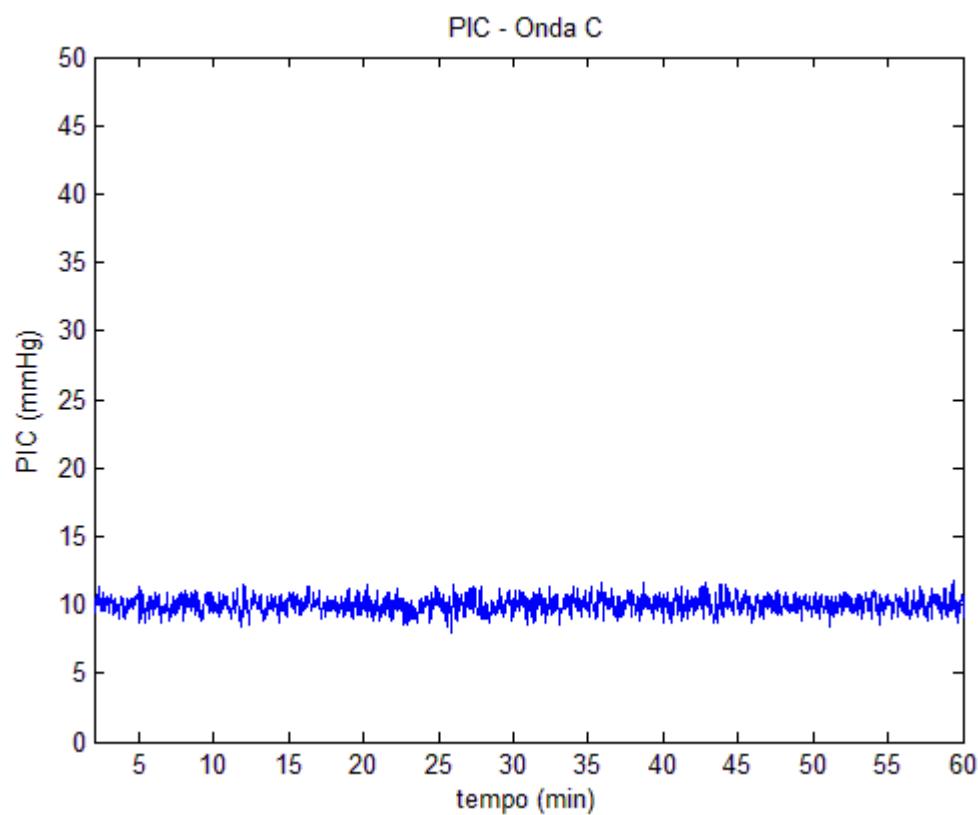


Figura 14: Traçado da PIC onda C (sem anormalidades).

Lundberg foi o primeiro a delinear os valores nos quais a PIC ocorre clinicamente, às vezes chegando a pressões tão elevadas como 100 mmHg. Seu experimento, realizado em pacientes com tumor cerebral, posteriormente foi extendido para pacientes vítimas de traumas cranianos [44], hemorragia intracraniana [45], lesão cerebral pós-hipóxia [46] e hipertensão intracraniana benigna [47]. Esses trabalhos mostraram que a PIC pode, portanto, aumentar sob uma variedade de circunstâncias clínicas e experimentais.

Posterior aos trabalhos de Lundberg, Langfitt e seu grupo de colaboradores (Langfitt, Weinstein e Kassel, 1965) realizaram um dos trabalhos mais importantes do período. No qual redefiniu os quatro estágios de compressão cerebral de Kocher por meio de condições experimentais controladas em macacos *Rhesus* com medição simultânea de pressão arterial, pressão intracraniana, pressão jugular ou do seio sagital, o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e as medidas do metabolismo cerebral [48].

Na sequência dos trabalhos nessa temática, as pesquisas realizadas na década de 1970 e início de 1980 forneceram grande parte da base de nossos conceitos atuais da pressão intracraniana e conformidade cranioespinhal. Marmarou, interessado na dinâmica do LCR, em relação ao estado patológico de hidrocefalia, foi o primeiro a fornecer uma descrição matemática completa da relação volume e pressão cranioespinhal. Marmarou e colaboradores em 1973 desenvolveram um modelo matemático do sistema CSF que produziu uma solução geral para a pressão do LCR [49].

Os estudos das décadas posteriores até os dias atuais proporcionaram estudo dos conceitos da relação entre pressão intracraniana e complacência, índices pressão-volume (PV) e estabelecimento de modelos de sistema de controle para o sistema auto-regulador da pressão intracraniana.

No campo dos avanços instrumentais, as décadas de 1970 até 1990 contemplam o estabelecimento da técnica de medida da PIC por meio do cateter intraventricular com *strain gauge* externo como padrão ouro da medida de PIC. Embora essa técnica fosse a mais consagrada nesse período foram criadas e testadas novas técnicas e alternativas de medida da PIC, dentre elas a medida subaracnóide e as subdurais (a partir dos anos 80).

Desde então, vários dispositivos alternativos para a monitorização da PIC fora do ventrículo foram desenvolvidos usando a tecnologia de microsensor. As principais são: Cateter tip, de fibra óptica (Camino, Innerspace), e microchips piezzo elétricos (Codman).

3.2 A MONITORIZAÇÃO DO PACIENTE NEUROLÓGICO GRAVE

No paciente grave, a capacidade de medir alterações no ambiente físico e bioquímico provenientes principalmente da lesão secundária de forma confiável é extremamente importante. Pois é essa avaliação um dos fatores que auxiliam na escolha do tratamento adequado a cada paciente e, portanto, previne o aparecimento de lesão cerebral secundária. Nesse aspecto de prevenção da lesão secundária é que estão direcionadas as principais pesquisas atualmente [50]. A Figura 15 mostra as atuais possibilidades de monitorização do paciente neurológico grave.



Figura 15: Parâmetros de monitorização do paciente neurológico grave.

Das três categorias, observamos:

- 1 - Os sinais diretos, que são monitorizados de forma invasiva (por exemplo, a PIC, a oxigenação dos tecidos, microdiálise, o fluxo sanguíneo do parênquima entre outros);
- 2 - As variáveis que podem ser monitoradas de forma não invasiva (por exemplo, Doppler transcraniano (DTC) ou espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS));
- 3 - As variáveis que descrevem a fisiopatologia do cérebro que não são monitoradas diretamente, mas são calculados à beira do leito por software de computador dedicado. O exemplo mais simples é a PPC, que é a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e da PIC, e, portanto, é uma variável calculada. Exemplos mais sofisticados incluem vários índices de reatividade vascular ou auto-regulação cerebral [51], a reserva de compensação do cérebro [52], resistências vasculares e complacências cerebrais compartimentadas [53].

3.2.1 Monitorização Invasiva

- Pressão Intracraniana**

A PIC tem seu uso bastante sugerido pelos guidelines [54, 55] e é, portanto, considerada o padrão para cuidado de TCE. A monitorização direta pode auxiliar em detecção de aumentos da PIC bem antes dos sinais clínicos aparecerem [56]. O *Brain Trauma Foundation* recomenda monitorização da PIC em todos os pacientes com lesões cerebrais, cujo escala de coma de glasgow esteja abaixo de oito e apresentem anormalidades na tomografia computadorizada ou que até tenha uma TC normal, mas com dois dos seguintes fatores encontrados: idade acima de 40 anos, pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou postura motora anormal (descerebração ou decorticção) [7].

No entanto, os méritos da monitorização invasiva da PIC são geralmente questionados por alguns estudos, devido à ausência de estudos randomizados e controlados e inconsistências nos estudos observacionais examinando a efetividade do tratamento do TCE baseado na monitorização da PIC [57]. Em síntese, alguns pesquisadores ainda questionam se existe comprovada diferença na evolução funcional dos sobreviventes que tem ou não a PIC monitorizada.

Por exemplo, estudos que como descrito nos trabalhos de Chesnut e colaboradores (2012), que avaliaram 324 pacientes com TCE. Em sequência atribuía aleatoriamente um dos seguintes protocolos: procedimentos baseados em monitorização da PIC conforme os guidelines versus tratamento baseado em diagnóstico por imagem e exame clínico [54, 58]. A avaliação das evoluções compunha: tempo de sobrevivência, alterações na consciência, estado funcional e estado neurológico em até 6 meses. Os resultados mostraram que o tratamento focado na manutenção da PIC abaixo de 20 mmHg não era superior ao tratamento baseado em imagem e exame clínico. Juntamente com esses resultados, Burguer e colaboradores (2002) realizaram uma auditoria institucional no tratamento de lesões cerebrais em 34 centros norte americanos em que não foi possível confirmar nenhuma diferença significativa na evolução funcional dos sobreviventes entre centros com tratamentos mais “agressivos”, tendo estes monitorização conforme das diretrizes do *Brain Trauma Foundation*, e os centros com tratamentos menos agressivos, isto é, sem a monitorização invasiva de acordo com os guidelines [59, 60].

Mesmo assim, um extenso número de evidências clínicas recomendam o uso da monitorização da PIC [7, 61-65]. Consistente com essas evidências, a monitorização da PIC associada a um agressivo tratamento da hipertensão intracraniana, estão associadas com favoráveis resultados de evolução clínica [66-70].

Uma preocupação com qualquer uma dessas conclusões pode ser a má interpretação dos resultados. O que leva a crer que a avaliação meramente quantitativa da PIC de fato não trás grandes benefícios. Por isso mesmo, são instituídas técnicas e tratamentos adicionais. A saber: monitorização da tensão de oxigênio no tecido cerebral, saturação do leito venoso jugular, diálise cerebral, agentes farmacológicos dentre outros.

- **Oxigenação dos tecidos**

Visto que após uma lesão cerebral os pacientes correm um alto risco de desenvolvimento de hipóxia cerebral secundária e dano isquêmico devido à redução da pressão de perfusão cerebral (PPC). Seja essa última causada por hipertensão intracraniana ou hipotensão arterial. Essa redução da PPC leva a um comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e, portanto, da oferta de oxigênio, que por sua vez pode afetar negativamente o prognóstico do paciente [71]. Tem sido considerado o "estado da arte" no tratamento ao paciente com propenso à hipertensão intracraniana a monitorização da PIC e correlatos (monitorização multimodal) para minimizar o risco de hipóxia cerebral secundária [53, 54, 61-63]. No que envolve a monitorização multimodal, a monitorização da oxigenação cerebral complementa as informações sobre quadros de hipóxia cerebral secundária e isquemia.

No entanto, os métodos de monitorização da oxigenação cerebral detectam uma medida de oxigenação como se a mesma fosse uma medida "global", ou seja, os dados indicam que o cérebro funciona de forma homogênea. Entretanto, a atividade cerebral e a consequente utilização de substrato ocorrem de forma bem heterogênea [72]. A Figura 16 mostra a disposição do cateter que mede a oxigenação cerebral, é possível notar que o mesmo realiza uma medida regional ou localizada ao invés de uma medida global.

Com a alta incidência de disfunção auto-regulatória durante a TBI, medições globais podem estar dentro dos limites normais e não refletir diferenças regionais anormais [73].

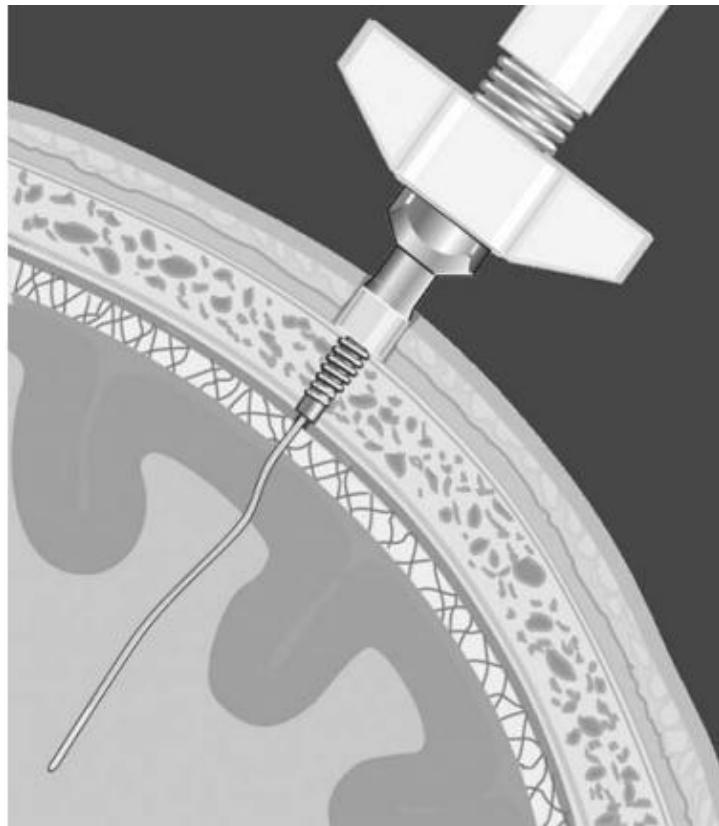


Figura 16: Diagrama esquemático do cateter de oxigenação. Localização é similar a monitorização de PIC e é frequentemente usada com o mesmo parafuso. Adaptado de [41].

Portanto, o monitoramento do ptiO_2 com base nos dados disponíveis, tem-se mostrado a um método seguro. Ele pode fornecer ainda, informações sobre a disponibilidade de oxigênio cerebral, autoregulação e perfusão cerebral em pacientes com TCE. Embora considerado experimental em muitos centros, já é considerado uma ferramenta de monitoramento de rotina em algumas UTIs neurocirúrgicas e neurológicas.

- **Microdiálise**

O monitoramento do metabolismo cerebral é uma poderosa forma de avaliar a saúde do neurônio à beira do leito. Introduzida há mais de 25 anos, a microdiálise é uma técnica para monitorar a química do espaço extracelular no tecido vivo [75]. Esta técnica se baseia em uma sonda de diálise fina, que imita um capilar, implantada no tecido e infundida com fluido cerebrospinal artificial. A solução se difunde passivamente e se equilibra com o líquido intersticial fora da sonda. A diferença entre a concentração da substância no tecido e que, no líquido de perfusão cria um gradiente de concentração de químicos através da membrana de diálise [76]. A Microdiálise é comumente usado para medir concentrações de glicose, lactato e piruvato (refletindo o metabolismo de carboidratos), concentração de glutamato (refletindo

lesão celular) e concentração de glicerol (refletindo ruptura da membrana celular). São medidas também outras substâncias com adenosina, uréia, aminoácidos, nitrato e nitrito [77].

Embora promissora, é uma técnica focal e alterações bioquímicas importantes que ocorrem em outro local ou se afastam da sonda pode ser diferente daqueles que ocorreram adjacente ao cateter, tal como ocorre com a monitorização do ptiO₂. Assim, os valores absolutos com também devem ser interpretados com muita cautela [78].

3.2.2 Monitorização Não-Invasiva

É cativante a idéia de um método não invasivo para a medição da PIC, complicações observadas nos métodos invasivos, tais como, hemorragias e infecções, seriam evitáveis. A seguir os principais métodos de monitorização não invasiva:

- **Doppler Transcraniano (DTC)**

A técnica de DTC aplica ultra-som para medir inicialmente a velocidade do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média. A diferença entre a velocidade de fluxo sistólica e diastólica, dividido pela velocidade média de fluxo, é chamado de índice de pulsatilidade (IP).

Além de ser imprecisa, a técnica requer treinamento e exercício repetitivo [79], e também há variações intra-e inter-observador. Além disso, a técnica não pode ser utilizada em 10-15% dos pacientes, devido ao ultra-som não ser capaz de penetrar no crânio [80].

- **Deslocamento da membrana timpânica (DMT)**

A estimulação por reflexo estapediano, que é desencadeada por um estímulo sonoro intenso e consiste de uma contração bilateral do músculo do estribo (estapédio), provoca um movimento da membrana timpânica, a qual segundo estudos mostrou correlações com a PIC [81, 82]. No entanto, a técnica não é sem falhas; Shimbleset al. [83] testaram a técnica em 148 pacientes com patologia intracraniana (hidrocefalia e hipertensão intracraniana benigna) e em 77 controles saudáveis. A técnica foi aplicada com êxito em 70% dos indivíduos saudáveis, mas apenas em 40% da população doente. Notou-se, que a baixa taxa de sucesso foi principalmente devido ao duto perilynftáctico ser menos razoável com a idade, especialmente depois dos 40 anos.

Além disso, um subgrupo de casos na população de pacientes teve a PIC monitorizada no momento do experimento. Com isso foram encontradas correlações entre os valores medidos de

PIC e DMT. No entanto, a variabilidade inter-individual foi tão grande que os limites preditivos da análise de regressão foram de uma ordem de grandeza maior do que o intervalo de PIC normal, impedindo, assim, o método para a utilização clínica [83].

- **Medida do diâmetro da bainha do nervo óptico**

O nervo óptico é parte do sistema nervoso central e, portanto, rodeado pela bainha dural. Entre o invólucro e a substância branca existe um pequeno espaço subaracnóide 0,1-0,2 mm, que comunica com o espaço subaracnóide do cérebro circundante. Nos casos de aumento da pressão intracraniana, a bainha se expande. As alterações no diâmetro da bainha do nervo podem ser visualizadas usando ultra-som transocular. Vários estudos investigaram a correlação entre o diâmetro da bainha do nervo e PIC invasiva medida [84]. A técnica é barata e eficiente e o exame leva cerca de 5 minutos por paciente [85]. No entanto, como com todos os exames de ultra-sonografia, apresentam variação intra e inter-observador, embora estas variações sejam menores.

Atualmente, a técnica não parece ser suficientemente precisa a ponto de ser utilizada como uma substituta para os métodos de medição de PIC invasivos. Ele pode, no entanto, distinguir os valores da PIC entre normal e elevado (> 20 mm Hg) ICP [86]. O que significa que esta técnica pode, potencialmente, ser usada como um método de triagem para detecção de PIC elevada em ambientes, onde os recursos de monitoramento da PIC invasiva não estão disponíveis, ou seja, os hospitais sem acesso a um neurocirurgião.

- **Imagen por Ressonância Magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC)**

Em 2000, Alperinet investigou as possibilidades de utilização de ressonância magnética como um método não invasivo de medição da PIC [87]. Usando ressonância magnética sensível ao movimento pulsátil arterial e venoso e do fluxo de LCR dentro e fora da calota craniana durante o ciclo cardíaco foi encontrada uma pequena mudança de volume (cerca de 1 ml) o qual foi possível calcular as taxas de fluxo volumétrico de sangue. Com isso é possível estimar mudança na pressão, a qual foi estimada a partir da velocidade CSF. No entanto, como Marshall e colaboradores apontaram, é necessário cuidado na seleção de slides de imagem representativa, bem como escolher os vasos sanguíneos representativos [88].

Também existem tentativas de correlação da PIC com a TC de crânio. A maioria dos estudos foram realizados no final de 1980 e início de 1990 e não conseguiram demonstrar correlação consistente entre a PIC e as características da Tomografia Computadorizada [89]. Em 2003, Eide relatou que não existe nenhuma correlação significativa entre o tamanho dos ventrículos

cerebrais por TC de crânio e monitorização invasiva PIC, numa pesquisa que contou com 184 pacientes consecutivos [90].

3.2.3 Processamento de Sinais de PIC

As atuais e mais avançadas técnicas de análise da PIC estão baseadas em técnicas de processamento de sinais biomédicos, baseadas no conhecimento da morfologia da forma de onda da PIC no domínio do tempo e da freqüência [91].

Sabe-se que as variações nos sinais biomédicos são reflexos dos seus componentes estocásticos e determinísticos subjacentes. A forma de onda PIC surge a partir da interação de distintos processos fisiológicos, que atuam em conjunto ao longo do tempo e, essencialmente, representa uma “série temporal”. Em 2008, Holm e colaboradores analisaram essa morfologia de forma de onda ao longo do tempo por uma média de valores e por meio de uma análise detalhada das frequências harmônicas. Tal estudo observou que é possível explorar os vários padrões do sinal da PIC e determinar a sua taxa de ocorrência, ou freqüência, utilizando várias ferramentas matemáticas [92]. Estas medidas poderiam proporcionar uma oportunidade para caracterizar o grau de previsibilidade de que os padrões de PIC podem repetir. Detectar tendências no sinal destas séries daria a capacidade de antecipar eventos adversos [91].

Avaliações no domínio do tempo e da frequência

O'Phelan e colaboradores (2009) concluíram em seu estudo com pacientes vítimas de TCE, que a PIC apresenta padrões distintos ao longo do tempo [47].

Além disso, sabe-se que a amplitude da freqüência fundamental da PIC ou amplitude do pulso único, deriva do ciclo cardíaco. Para aderir às limitações da média PIC Santamarta e colaboradores (2010), sugeriram pesquisas focadas na identificação da forma de onda no pulso da PIC [95].

A análise no domínio da frequência da PIC consiste na interpretação das componentes harmônicas da forma de onda. Estudos mais recentes avaliam a análise "wavelet", que é uma maneira de decompor a forma de onda completa da PIC em componentes isolada [96]. A metodologia wavelet permite a avaliação contínua de mudança de variabilidade ao longo do tempo.

Limitações da análise morfológica do ICP

A análise, descrição e interpretação da PIC são propensas a uma série de fatores técnicos que podem introduzir erro. Os atuais sistemas têm grande dificuldade em detectar sinais discretos de pulso da PIC ou picos dentro de uma forma de onda irregular. Frequentemente, quando há um aumento na referência da PIC, provenientes geralmente de ruídos de artefato, os monitores transformam o conjunto da informação para uma aparência mais "arredondada" por meio de filtros passa baixa. Além disso, as atuais técnicas são limitadas em sua capacidade de diferenciar artefatos causados por mudanças espontâneas posturais, movimento do paciente, o movimento de conexões de hardware, deriva do monitor, o atrito entre o transdutor de pressão e o tecido intracraniano adjacente e movimentos relacionados a mudanças de volume do sinal de interesse [97]. Esta incapacidade de distinguir o ruído do sinal de interesse apresenta erro indesejado e dados não confiáveis, em última instância para o manejo clínico.

Indices PIC-Derivados e Capacidade de Auto-Regulação

Em adição à análise da forma de onda com base no tempo e no domínio da frequência, índices secundários que podem estimar o início da perturbação intracraniana têm sido explorados no contexto de investigação. Desde o final da década de 1970, foram sugeridos métodos de estimativa da descompensação intracraniana e capacidade da elastância cerebral. Em paralelo com a doutrina Monro-Kellie, a curva de pressão-volume pode ser representada pelo coeficiente de regressão da amplitude e da pressão (RAP), uma medida de correlação entre o PIC e a amplitude da forma de onda de pulso, isto é, um índice de cefalorraquidiano reserva de compensação [98].

Também foi estimado um índice que reflete a capacidade do tônus do músculo liso nas paredes das artérias cerebrais e arteríolas para reagir a mudanças na pressão transmural. Esse índice é outra medida de compensação neurológica. Czosnyka em 2004 o descreveu como índice de reatividade por pressão (PRx) para denotar o coeficiente de correlação da pressão arterial média e a PIC. O PRx é comumente utilizado em pesquisas e podem ser preditivos de má evolução após o TCE [99]. Esses índices podem fornecer informações úteis para os médicos, se eles podem se tornarem viáveis e forem validados em estudos clínicos futuros.

Capítulo 4

MATERIAIS E MÉTODOS

Esse capítulo está estruturado de forma a caracterizar o estudo realizado, apresentar a metodologia de coleta de dados e também apresentar a arquitetura detalhada do software NeuroCare.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este trabalho constitui o desenvolvimento e validação de um sistema de processamento de sinais da curva de pressão intracraniana. O estudo obedeceu à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e as coletas de teste do sistema foram realizadas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HC-UFG) após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEP-UFG), sob número 189.675/2013. Está inserido

na quarta área temática definida pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), à saber: *equipamentos, insumos e dispositivos para saúde novos, ou não registrados no país*. Por estar inserido nessa área temática, segundo a CNS, esse estudo também deve passar por avaliação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) o qual recebeu a aprovação de número 402.857/2013.

4.2 A METODOLOGIA DE COLETA DE DADOS

Para validação do sistema e dos dados foram selecionados seis pacientes que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão do estudo:

- Ser paciente, de qualquer sexo, da UTI do HC-UFG;
- Ter diagnóstico de AVC;
- Pontuação entre 3 e 8 na Escala de Coma de Glasgow;
- Ter a liberação clínica para ser avaliado (TCLE), assinado pelo responsável.

Desses pacientes, três deles foram acometidos por acidente vascular cerebral (AVC) e os outros três por traumatismo crânio encefálico (TCE). O processo de coleta dos dados se inicia com a recomendação de PIC e PAM. Monitorização essa que é realizada de maneira invasiva por meio de cateteres inseridos em ambiente cirúrgico. Após a inserção dos cateteres, os indivíduos são então encaminhados para a UTI. Os cateteres são ligados ao monitor multiparâmetro da Marca Dixtal que monitora outros parâmetros, além de PIC e PAM, sendo este um dispositivo bem versátil a fim de atender as diversas clínicas presentes dentro de uma UTI. O monitor exibe, em tempo real, normalmente 30 segundos de monitorização, permitindo ao médico uma avaliação imediata, mas limitada de informações retrospectivas. Caso necessário uma avaliação posterior, a central de monitorização, a qual é interligada via intranet, realiza a gravação dos dados dos monitores ligados a ela. No entanto, esses dados são gravados em um período de longos 15 segundos, e devem ser exportados para uma planilha eletrônica, em 24 horas no máximo. O sistema foi desenvolvido após a compreensão de todo esse contexto de como o paciente é monitorado e, principalmente, quais são as ferramentas que o corpo clínico dispõe. É importante ressaltar que a recuperação dos dados dos pacientes monitorados por monitores Dixtal só é possível via central de monitorização e que além das limitações já citadas, o próprio processo de exportação é um tanto moroso e altamente sujeito a perdas de dados os quais não são recuperáveis. Os dispositivos em questão também não disponibilizam uma saída analógica dos

dados forçando os que adquirem o hardware a utilizarem o software próprio, que apesar da vantagem de ser bem versátil, apresenta informações limitadas e com menores possibilidades de uma própria avaliação externa de forma completa devido a baixa amostragem de gravação.

4.3 O SOFTWARE NEUROCARE

Para análise dos dados foi desenvolvido o software NeuroCare via plataforma de desenvolvimento Matlab. O programa veio cumprir dois objetivos básicos: o processamento digital seguido da extração de características da curva de pressão intracraniana, e a exibição de longas horas de monitorização em um ambiente de fácil manipulação.

A Figura 14 apresenta o esquema geral do software intitulado NeuroCare. Nesse esquema é possível avaliar o fluxo dos dados, o qual começa com o registro da PIC e PAM, aquisição desses dados via central de monitorização Dixtal, filtragem e extração de características.

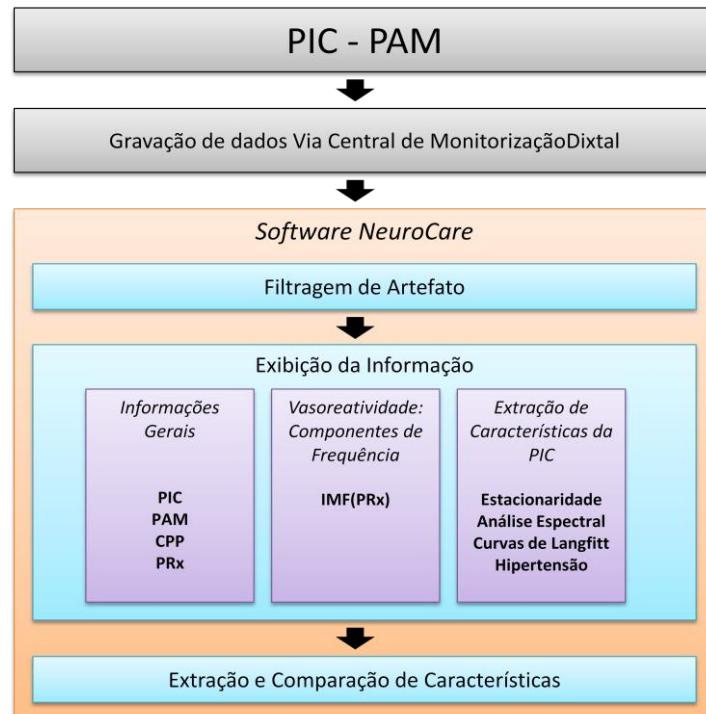


Figura 17: Arquitetura do NeuroCare.

4.3.1 Geração do arquivo de dados do paciente

A informação de pressão ao ser obtida pelo cateter até ser utilizada pelo software passa pelos estágios mostrados na Figura 18. O processo se inicia com a recuperação dos registros de gravação do paciente na central de monitorização Dixtal, dados esses obtidos através do módulo de PIC contido no monitor multiparâmetro. Não é bem estabelecido qual é o período de tempo que a central mantém dados de paciente armazenados, e devido a isso é prudente o backup de dados da central no mínimo três vezes ao dia. Uma vez feito a recuperação dos dados em forma de planilha eletrônica é feita uma pré-filtragem de dados para exclusão de registros nulos ou vazios que geralmente contém diversas falhas de gravação ao longo dos dados. Também é necessária a criação de um cabeçalho com informações do paciente.

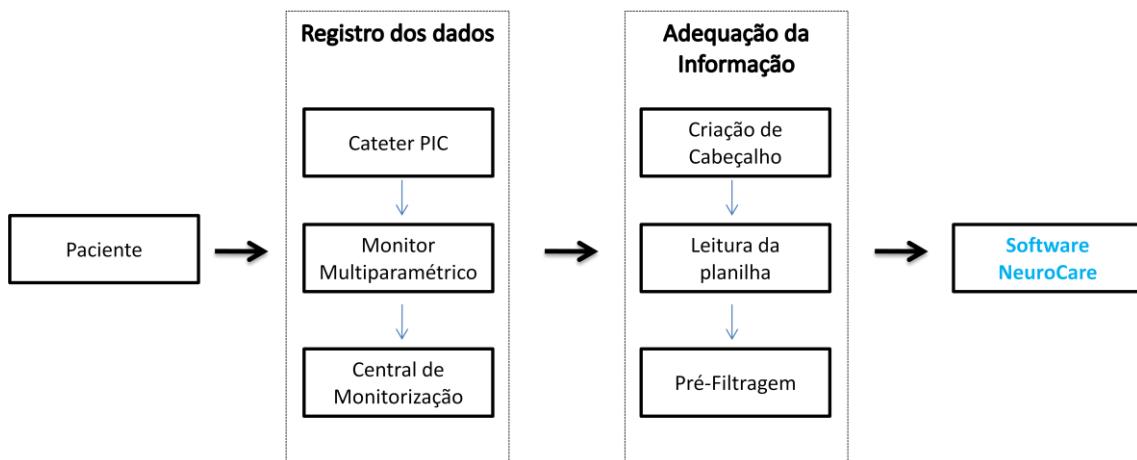


Figura 18: Fluxo de dados antes de ser lido pelo NeuroCare.

4.3.2 Filtragem de artefato

Uma vez criado os arquivos a serem lidos pelo NeuroCare, esse realiza a filtragem de artefatos. Esses artefatos são geralmente provenientes de movimentação do paciente ou dos cabos durante algum procedimento, como banho, exames, avaliações ou mesmo o reposicionamento do cateter. Essa filtragem de artefatos é opcional e é feita através de limiarização, porque geralmente os sinais contaminados por artefatos contêm valores de amplitude muito superiores aos valores de medidas de pressão sem ruído, mesmo em casos extremos. Após a remoção dos artefatos o sinal é re-exibido, porém com uma discriminação por limiar. Esse limiar pode

assumir qualquer valor, como padrão foi adotado 50 mmHg porque dificilmente uma PIC desse valor se mantém muito em um paciente vivo e os ruídos de artefatos geralmente ultrapassam tal valor. A Figura 19 ilustra o exemplo de um trecho com ruídos de artefatos, e a Figura 20 ilustra o mesmo trecho re-exibido com discriminação de limiares entre 1 mmHg e 50 mmHg e um novo cálculo da média do trecho, indicado pela reta vermelha. A escala foi alterada devido ao fato do limiar ser maior do que a amplitude máxima do sinal.

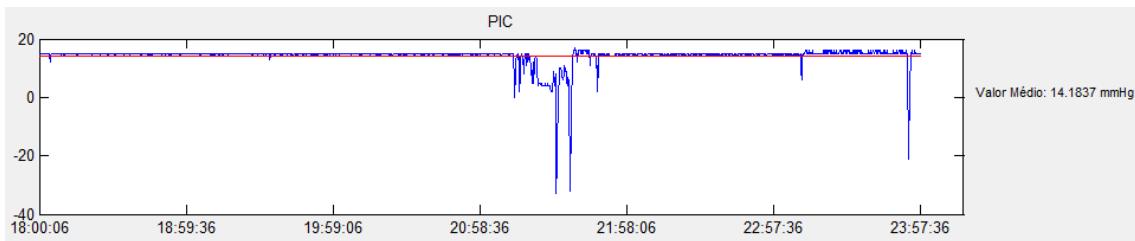


Figura 19: Trecho de PIC com ruído.

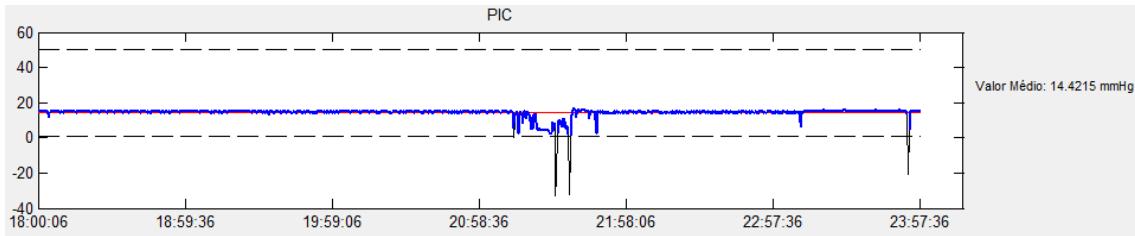


Figura 20: Re-exibição do trecho com discriminação de limiar e novo cálculo da média do trecho.

4.3.3 Visualização da Informação

A exibição da informação é realizada por uma interface gráfica a qual é separada em duas partes, uma principal, à esquerda, que apresenta gráficos da PIC, PAM, PPC e PRx de um período de monitorização que pode variar entre 6 e 12 horas. A segunda parte contém os botões para navegação pelo exame, uma vez que normalmente o mesmo contém bem mais do que 12 horas de duração. Além disso, contém um campo para exibição de informações do paciente, do tempo do exame e um *checkbox* para configurações. O software também mostra em qual parte do exame total está a informação exibida nos gráficos à esquerda da interface. A Figura 21 ilustra as regiões da interface gráfica.

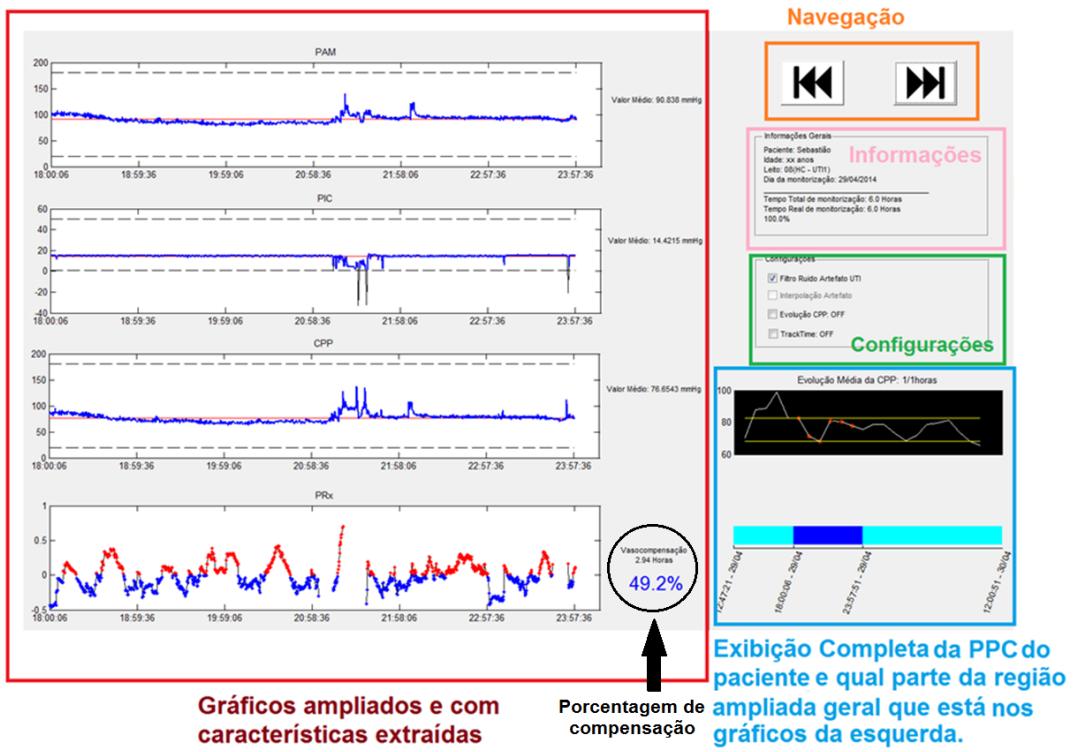


Figura 21: Interface Principal do Software. A região delimitada pela linha vermelha apresenta os gráficos da PIC, PAM CPP e PRx. Os botões delimitados pela linha laranja são os botões de navegação pelo exame na qual pode ser acompanhada pelos gráficos delimitados em azul, os quais mostram qual a região do exame total que está sendo exibida. A região delimitada em verde contém as configurações dos gráficos e a região em rosa as informações do exame.

Para os gráficos de PIC e PAM o software exibe a informação tal como é lido no arquivo criado a partir da leitura das planilhas eletrônicas exportadas pela central realizando no máximo a discriminação prevista na filtragem por limiar. A Figura 22 ilustra os gráficos de PIC e PAM em um trecho de 6 horas de monitorização. O software exibe o sinal de pressão (em azul) e a média do trecho (em vermelho).

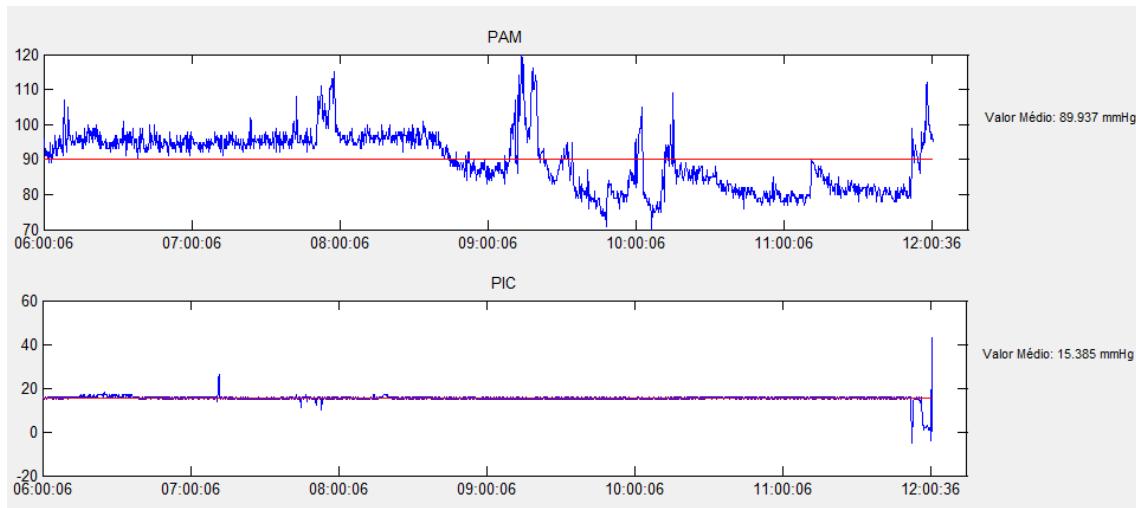


Figura 22: Plotagem da PIC e PAM.

Dando sequência nos gráficos do software, o gráfico da pressão de perfusão cerebral deriva da subtração algébrica da PAM pela PIC. Conforme discutido no Capítulo 2 é um indicador para o gradiente de pressão que facilita o fluxo de sangue no interior da calota craniana. A Figura 23 mostra o trecho de PPC calculado a partir dos trechos de PAM e PIC exibidos na Figura 22.

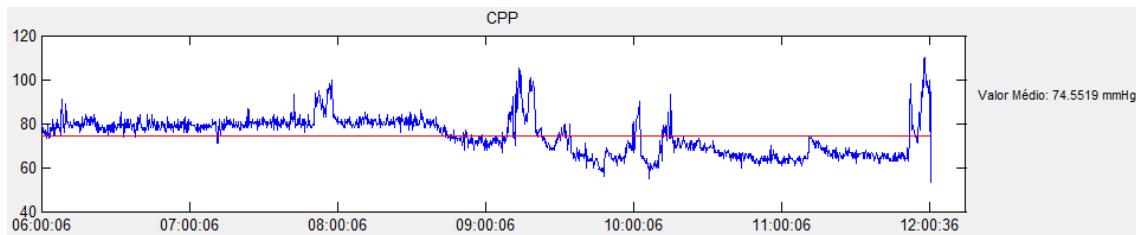


Figura 23: Pressão de Perfusão Cerebral.

Também é expresso em forma gráfica a correlação PIC/PAM que indica o quanto da curva de pressão arterial está expresso no valor da pressão intracraniana. A Figura 24 mostra o gráfico do índice de vasoreatividade cerebral ou PRx. O PRx por ser resultado do cálculo de uma correlação, o qual tem seus valores no intervalo entre -1 e 1. A partir do gráfico do PRx é possível avaliar qual período de tempo a correlação é positiva, ou seja, a relação PIC e PAM tende à um comportamento linear direto e pode indicar um mal prognóstico devido esgotamento dos recursos compensatórios, bem como qual período a correlação é negativa, ou seja, a relação PIC e PAM tende à um comportamento linear inverso e pode indicar a presença de reservas compensatórias e consequentemente um bom prognóstico.

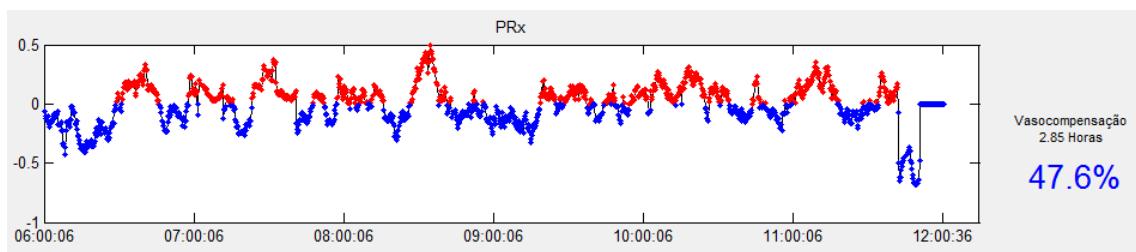


Figura 24: Índice de Vasoreatividade Cerebral.

O NeuroCare também decompõe o sinal do PRx com base no espectro de freqüências através de funções de modo intrínseco (IMF) as quais expressam o sinal temporal em termos de amplitude referente apenas à um determinado intervalo de freqüência. O NeuroCare segregá o espectro de freqüências do PRx em quatro intervalos de freqüência os quais somados resultam no sinal original. A Figura 25 mostra o PRx e dois gráficos resultantes da sua decomposição do seu espectro de freqüências. Os pontos em laranja representam a região da componente que é maior que zero (indicando correlação positiva) e coincidente com o índice de valor também positivo no gráfico original.

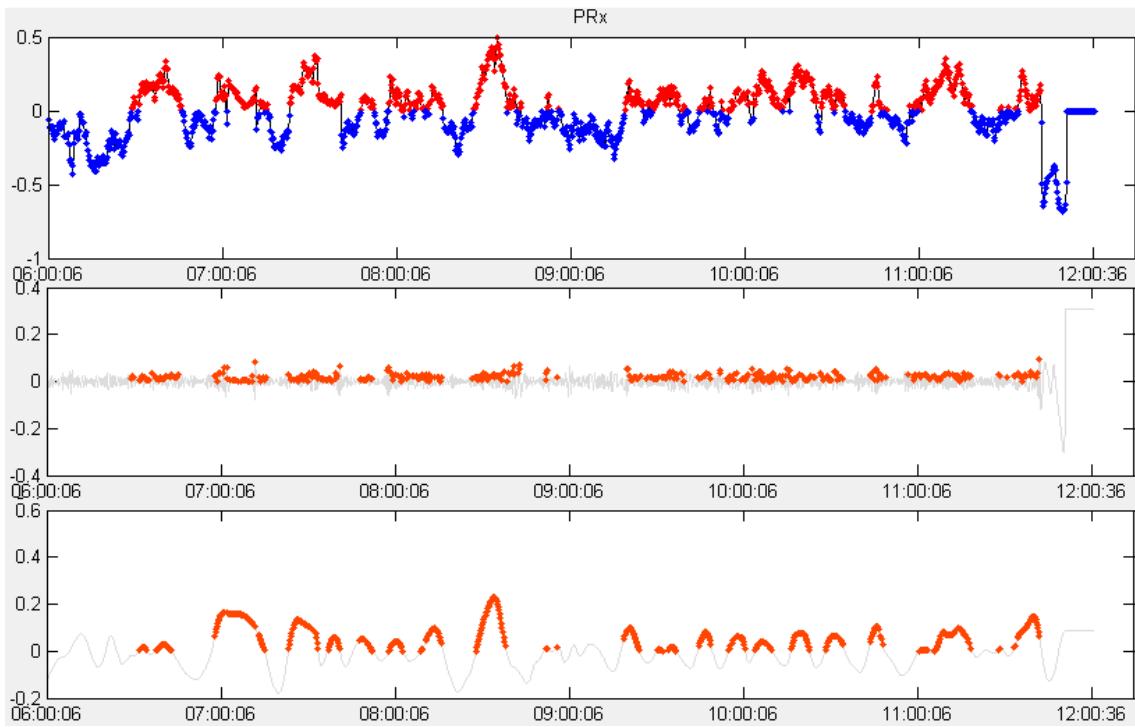


Figura 25: Decomposição do PRx.

Juntamente com a decomposição do PRx, o NeuroCare estima a estacionariedade do sinal da PIC e estima algumas características, tais como a freqüência ponderada e área da curva de estacionariedade. A Figura 26 exibe as características de estacionariedade sincronizadas com a curva de pressão intracraniana.

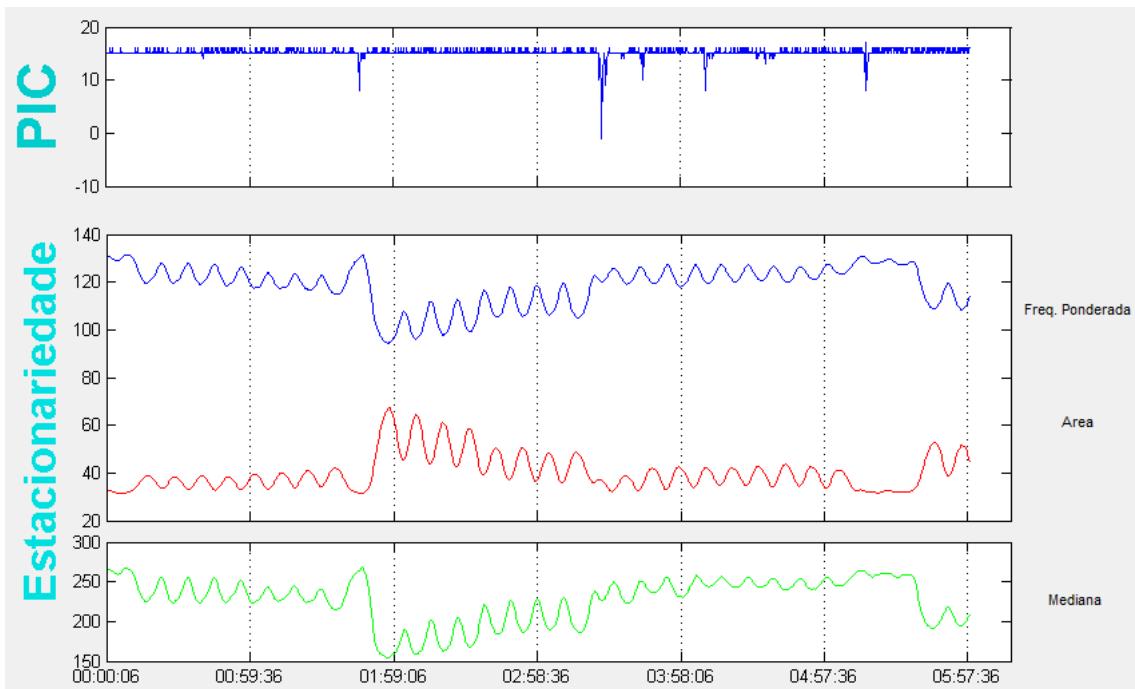


Figura 26: Estacionariedade da pressão intracraniana.

O NeuroCare também realiza uma detecção automática das ondas A e das ondas B. A Figura 27 mostra dois pontos de detecção.

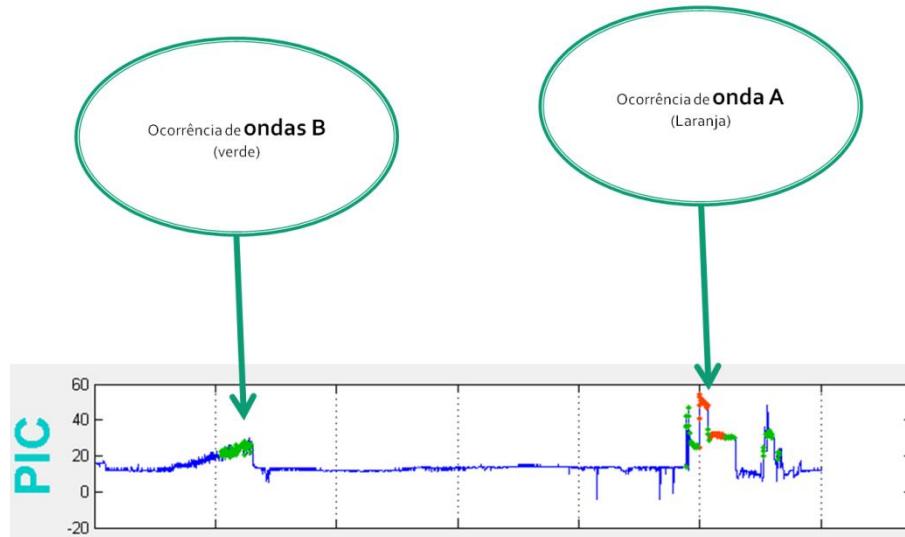


Figura 27: Localização das ondas de Lundberg.

Todos esses gráficos que podem ser produzidos pelo NeuroCare representam apenas um trecho de um monitoramento completo que pode conter vários dias de monitoramento. Para auxiliar o usuário à relacionar o gráfico atual exibido na tela principal do NeuroCare em relação à monitorização completa é que o sistema dispõe de dois diagramas auxiliares, localizados na região inferior direita do software (Figura 28).

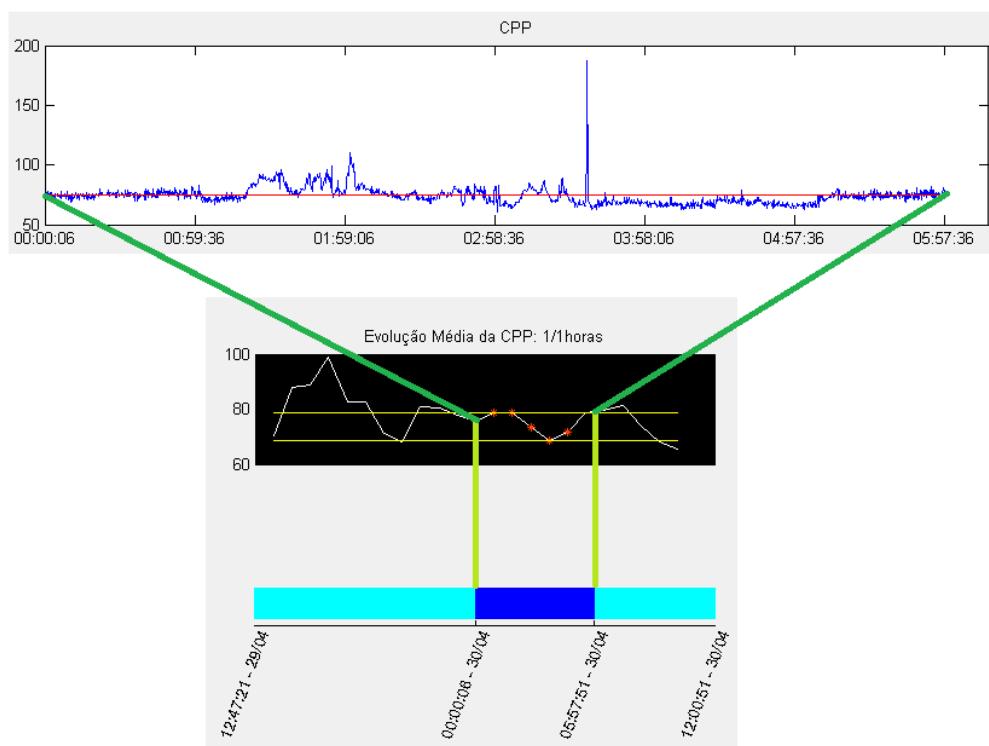


Figura 28: Trecho da monitorização processada em relação à monitorização total.

4.3.4 Extração de Características

Além das ferramentas de exibição da pressão e seus sinais derivados do processamento, foi desenvolvido também um módulo de extração quantitativo de características do PRx e das suas componentes e da estacionariedade do sinal da PIC afim de avaliar quantitativamente o comportamento dessas variáveis mediante alguns eventos típicos. Esses eventos são descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação dos eventos avaliados na extração de características

Evento	Característica	Duração
Hipertensão Sustentada	PIC > 25 mmHg	Por mais de 30 minutos
	PIC > 20 mmHg	Platô: Entre 3 e 20 minutos
	PIC > 20 mmHg	Picos menores de 2 minutos
	Normal	Não determinada

A partir da localização desses eventos no sinal o software realiza a extração de características conforme mostrada no diagrama da Figura 29.

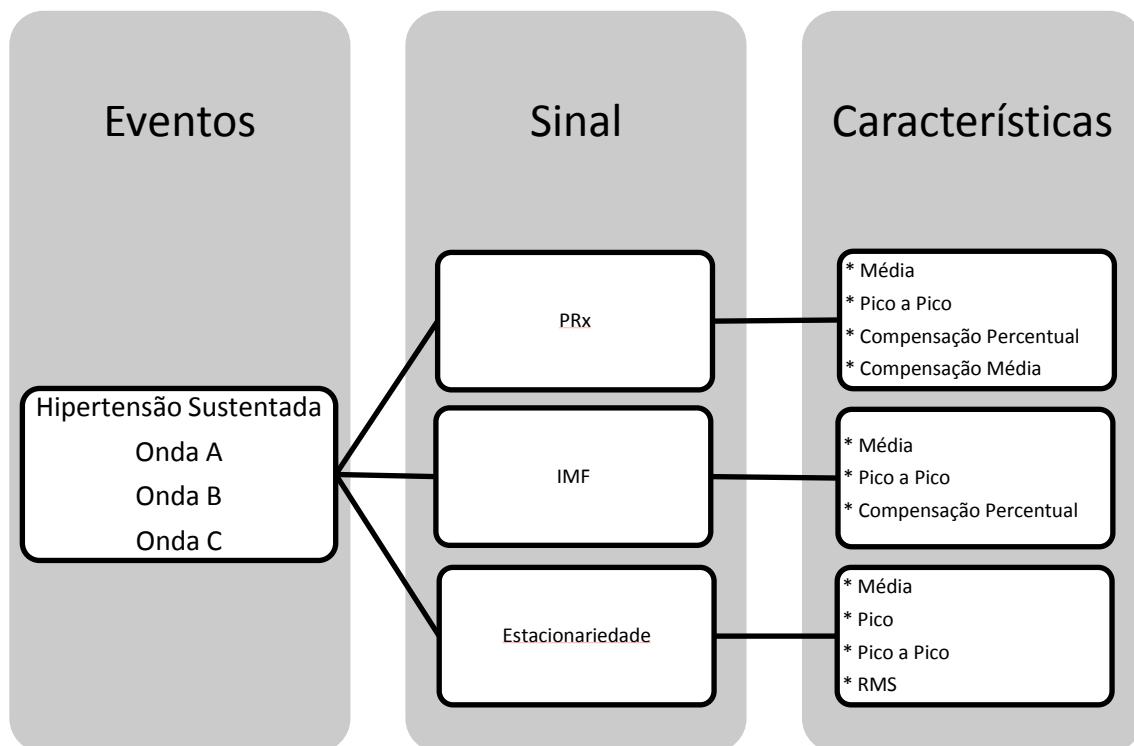


Figura 29: Diagrama de extração de características.

Em relação à Figura 29 foi apresentado anteriormente as definições em relação aos eventos e aos sinais, já em relação as características a Tabela 3 apresenta uma breve descrição das características extraídas pelo software.

Tabela 3: Características extraídas.

Característica	Descrição
Média	Média do sinal janelado com base no evento em questão.
Pico	Valor de amplitude máximo do sinal.
Pico a Pico	Valor absoluto do valor máximo somado ao valor mínimo do sinal
RMS	Raíz da média quadrada do sinal.
Compensação Percentual	Porcentagem de PRx>0 (Compensado) presente no sinal janelado.
Compensação Média	Valor médio do PRx>0 no sinal.

A extração dessas características permite a realização de uma comparação quantitativa entre os diversos eventos que podem ocorrer na PIC, além da possibilidade comparação dessas características entre patologias diversas. Nesse estudo foi realizada a extração de características dos seis pacientes participantes, destes foi possível além da avaliação dos gráficos a comparação das características presentes nos eventos descritos pela Tabela 1 em duas patologias distintas, o acidente vascular encefálico e o traumatismo craniano.

4.3.5 Considerações Finais

O presente capítulo permitiu apresentar a metodologia proposta no andamento do trabalho. Este descreveu a necessidade e as autorizações dos comitês de ética locais e nacionais para o desenvolvimento de uma nova ferramenta em saúde. Também apresentou as interfaces e os gráficos responsáveis pela visualização da informação, bem como os critérios de inclusão dos participantes monitorizados para a validação da ferramenta. E por fim mostrou a metodologia utilizada na extração de características a fim de comparar diversos eventos da PIC assim como as patologias mais comuns que requerem monitorização: AVC e TCE.

Capítulo 5

RESULTADOS

Para comprovar a relevância nas informações geradas pelo software este capítulo apresenta duas propostas: (1) um estudo de caso com um paciente indicado a ter sua PIC continuamente monitorada, o mesmo foi acometido por uma hemorragia subaracnóidea e obedecia aos critérios de inclusão no estudo; (2) os resultados da extração de características de 6 pacientes, sendo desses, três acometidos com TCE e três por AVC.

5.1 ESTUDO DE CASO: TCE

Esta sessão apresenta o estudo de caso de um paciente de 26 anos internado na UTI do HC-UFGM vítima de um TCE grave. O mesmo foi participante deste estudo e seus dados foram avaliados por meio do software NeuroCare. O mesmo permaneceu internado por oito dias até a confirmação do diagnóstico de morte encefálica, durante esse período foram gravadas via central de monitorização os parâmetros avaliados pelo software (PAM e PIC). Vale lembrar as questões de falhas na gravação na qual após a depuração e avaliação dos gráficos existe um percentual de dados que realmente podem ser aproveitados com fim de acompanhamento do

estado do paciente. No caso desse estudo do paciente foram gravados 168 horas de monitorização das quais 75 horas continham dados reais e livres de falhas e destes 61,6 horas foram filtradas com baixo ruído de artefato.

A Figura 30 exibe a CPP média do paciente amostrada de hora em hora durante o período gravado com destaque para a última hora de monitorização na qual o paciente teve uma das piores baixas da pressão de perfusão cerebral.

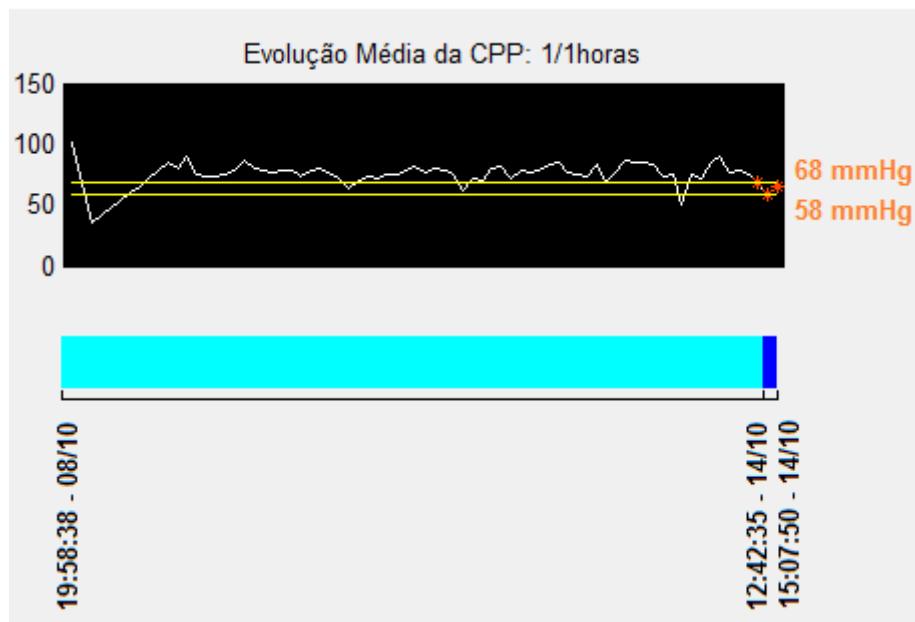


Figura 30: Avaliação completa da CPP.

A Figura 31 exibe as primeiras 4 horas de gravação da monitorização desse paciente, observa-se problemas no registro da PAM o que compromete a informação da CPP. Neste caso, o paciente manteve sua PIC estável em 15 mmHg, no entanto sua pressão arterial média não pode ser monitorizada em grande parte do trecho. Neste caso, picos acima de 180 mmHg na PAM seguidos de baixas até 0 mmHg sem nenhuma alteração no registro da PIC, sem nenhuma anotação no prontuário sugerem mal posicionamento do cateter de monitorização da pressão arterial ou algum outro tipo de ruído de artefato no registro. Para os valores abaixo de 180 mmHg e acima 10 mmHg o software considerou um registro livre de ruído (trechos em azul) e realizou os demais processamentos. Devido à grande período de tempo onde a monitorização da PAM esteve em torno de zero (trecho em preto e abaixo da linha pontilhada) não se realizou o cálculo do índice de vasoreatividade. Sendo o mesmo realizado somente para 0,01 hora de monitorização o qual apresentou 1,6 % de vasocompensação ou correlação negativa entre PIC e PAM.

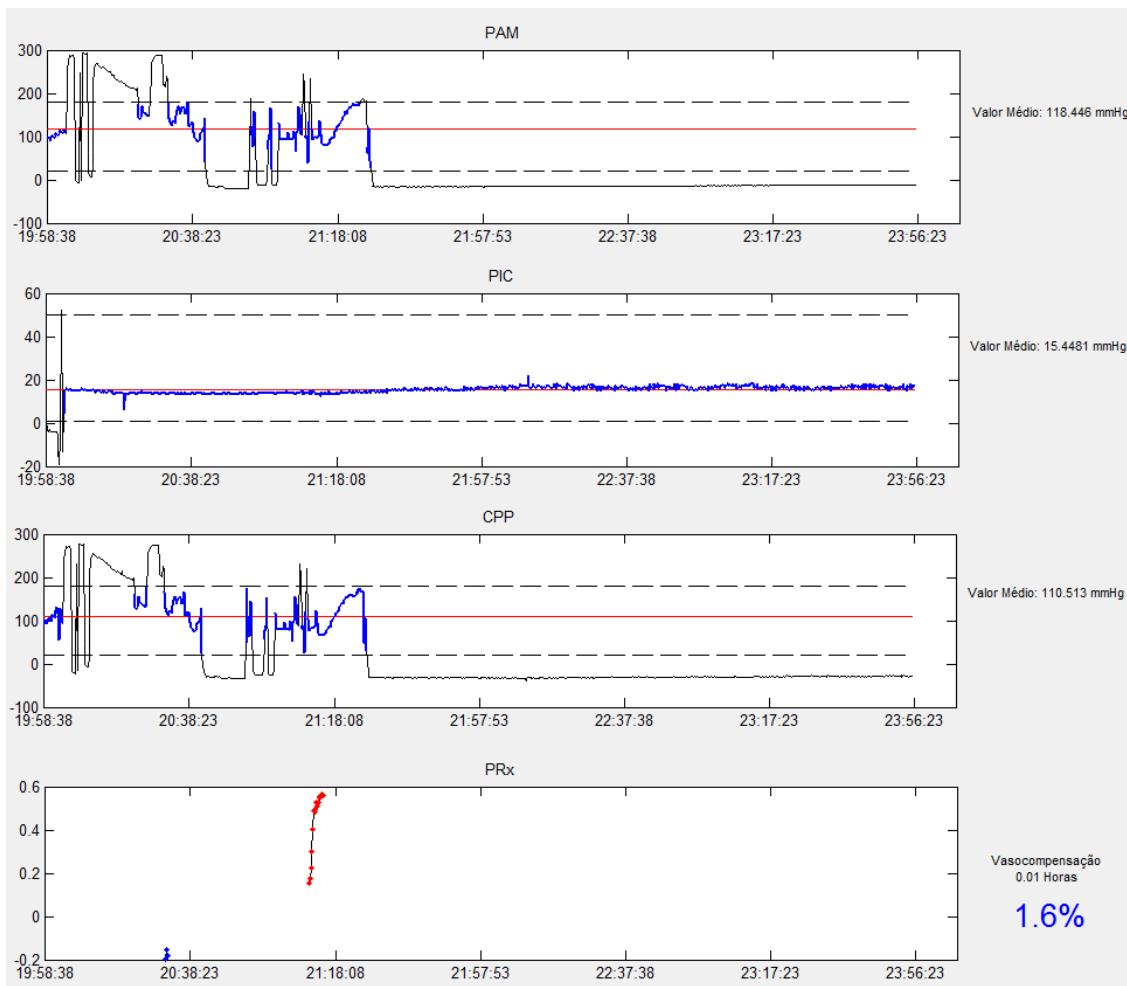


Figura 31: Tela de monitorização – 1º dia.

No dia que se seguiu, mostrado na Figura 32, o registro da PAM continuou abaixo do limite mínimo exigido pelo filtro de limiarização (linhas pontilhadas) por mais de oito horas. Somente após as oito horas desse segundo dia do paciente que a monitorização da PAM atingiu valores dentro da região de limiarização e, portanto, foi considerada válida para efeito de cálculo pelas funções do NeuroCare. Entre oito da manhã e meio dia o paciente teve sua pressão em torno da média dos 84 mmHg, valor calculado considerando somente os valores de pressão dentro dos limites de monitorização (faixa pontilhada). A PIC permaneceu também na maior parte do tempo em torno da média de 11 mmHg, exceto por um pico de mais de 30 mmHg antecedido por uma baixa a 0 mmHg o que sugere, devido ausência de informações no prontuário, ruído de artefato e movimentação do cateter ou do paciente. No trecho onde a PAM foi considerada válida a pressão de perfusão cerebral manteve próxima a média de 74 mmHg e a correlação entre PIC e PAM se mostrou oscilante a qual apresenta correlação negativa quase na mesma faixa da correlação negativa, 52,5 % e 47,5 %.

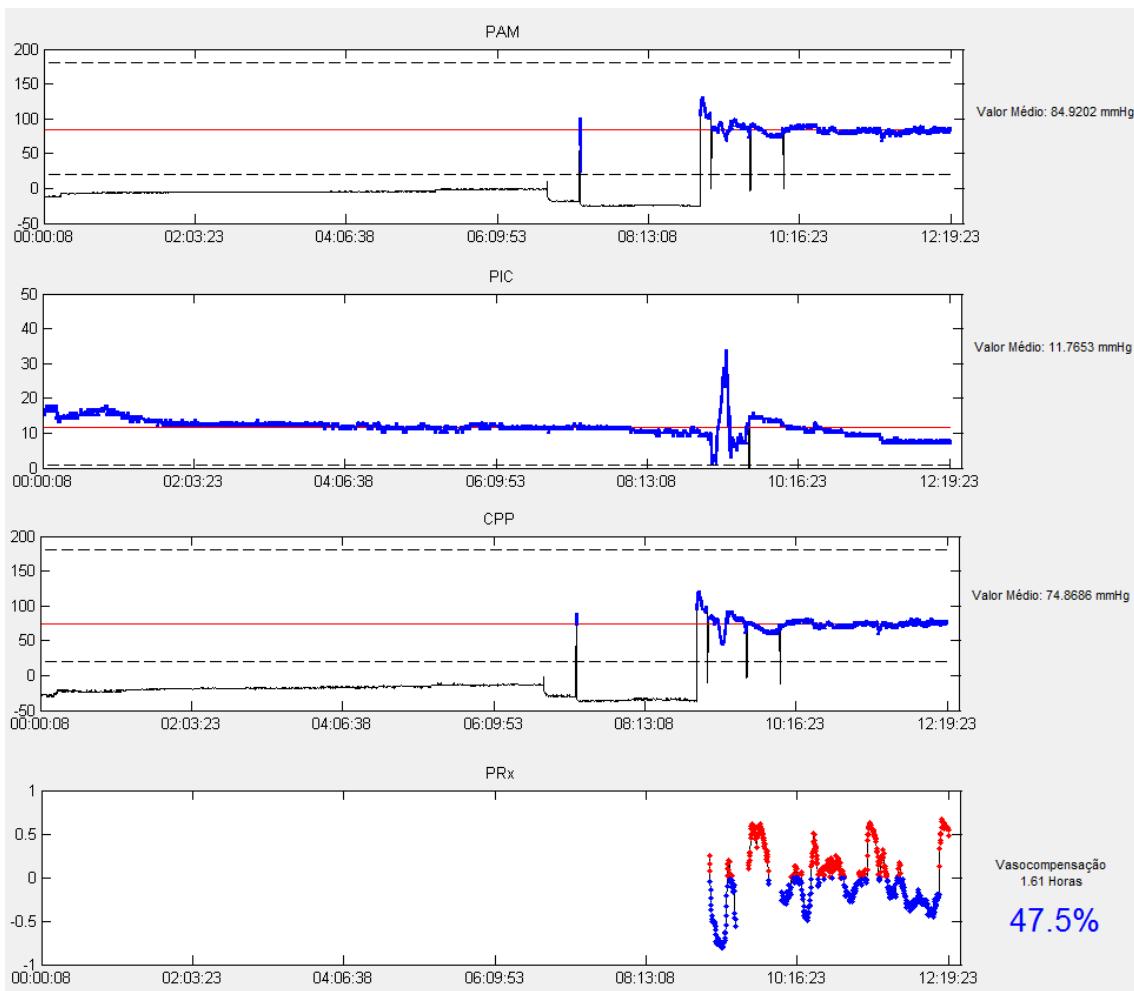


Figura 32: Tela de monitorização – 2º dia.

As Figuras 33 e 34 mostram o 3º dia do paciente o qual manteve uma PIC baixa, com média variando entre 6 e 11 mmHg, com ocasionais surtos de hipertensão (PIC > 20). Seu índice de vasocompensação variou de 31% no período da manhã, até 73% durante a tarde e a noite.

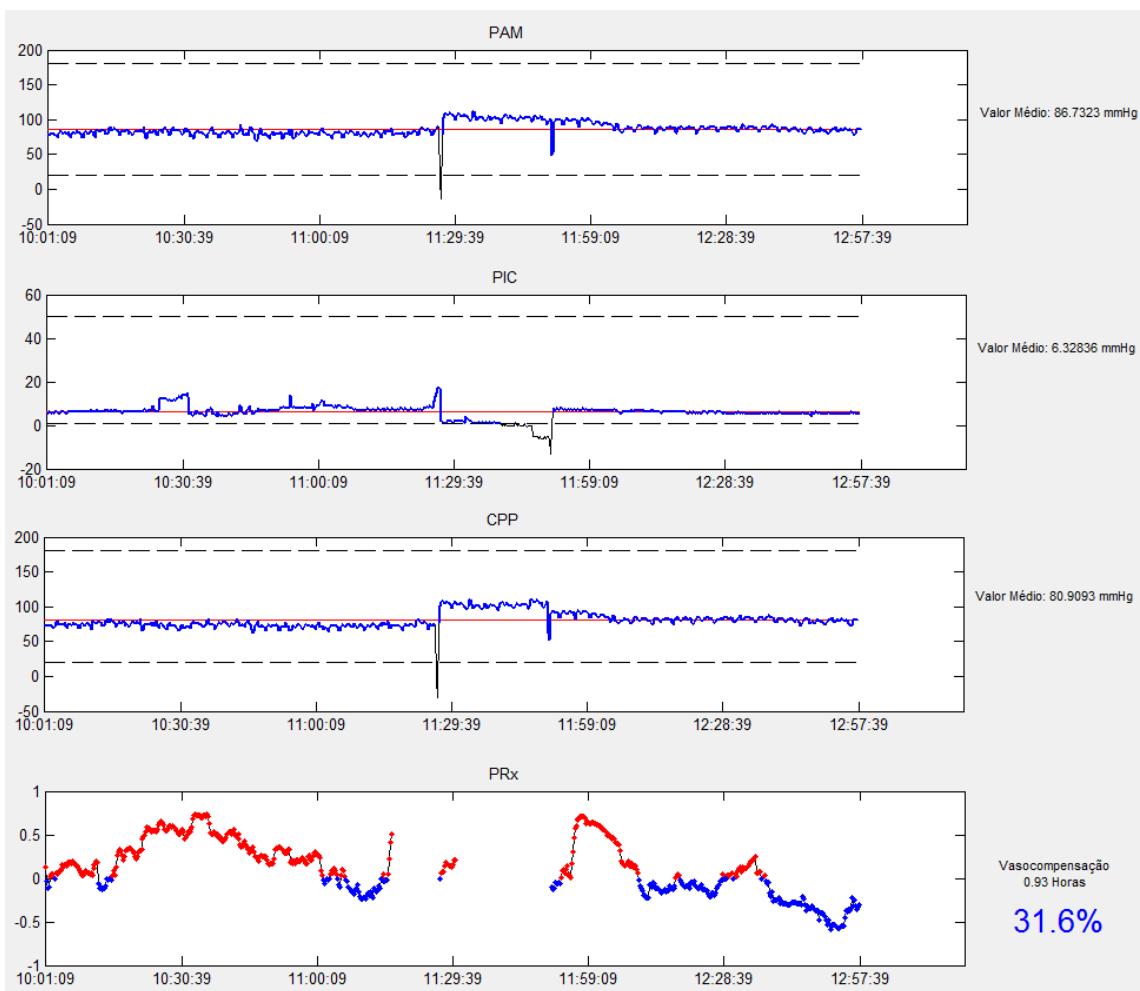


Figura 33: Tela de monitorização – 3º dia (manhã).

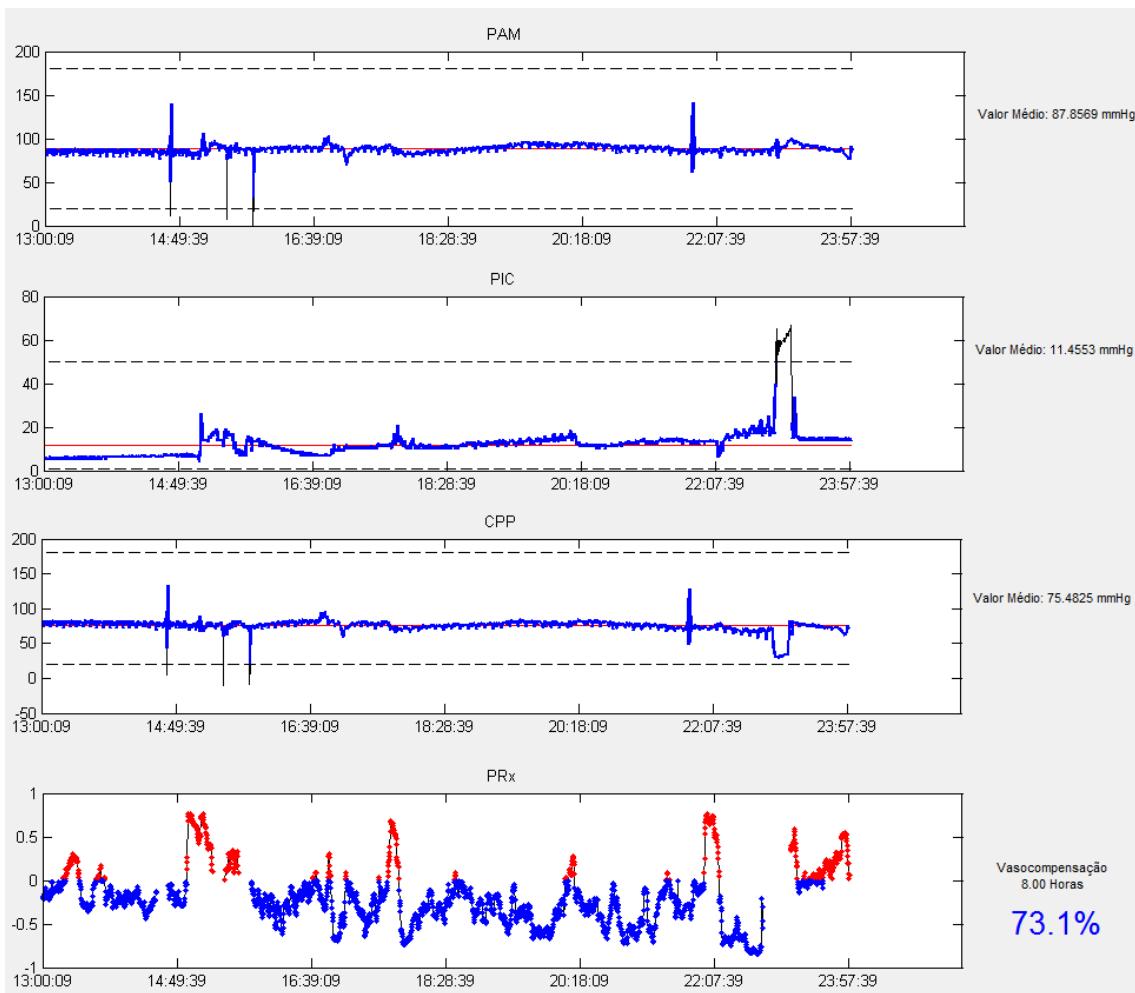


Figura 34: Tela de monitorização – 3º dia (tarde e noite).

As Figuras 35 e 36 mostram o 4º dia do paciente o qual teve uma elevação da PIC média em 15 mmHg no período da manhã variando entre 6 e 11 mmHg, com ocasionais surtos de hipertensão (PIC > 20). Seu índice de vasocompensação variou de 61% no período da manhã, até 57,5% durante a tarde e a noite.

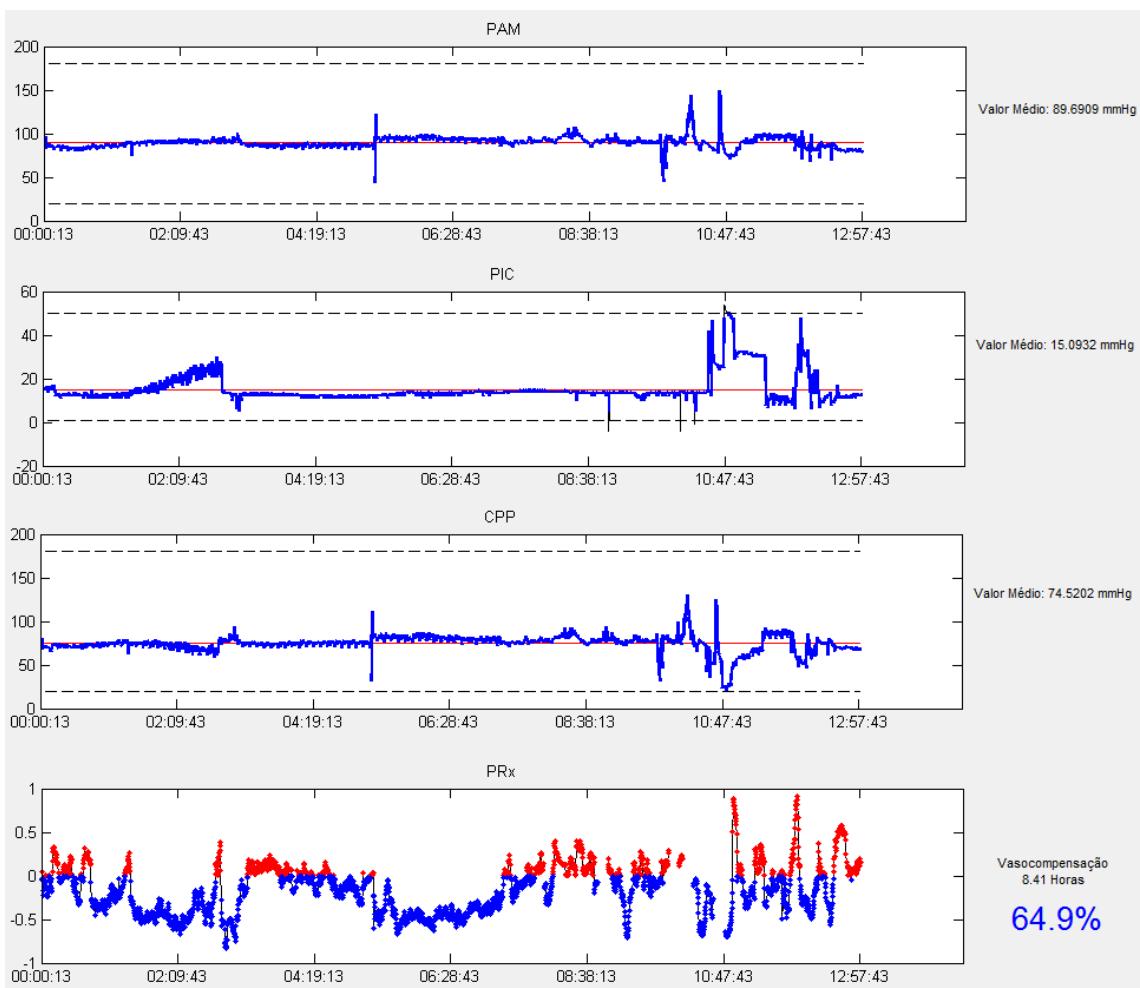


Figura 35: Tela de monitorização – 4º dia (manhã).

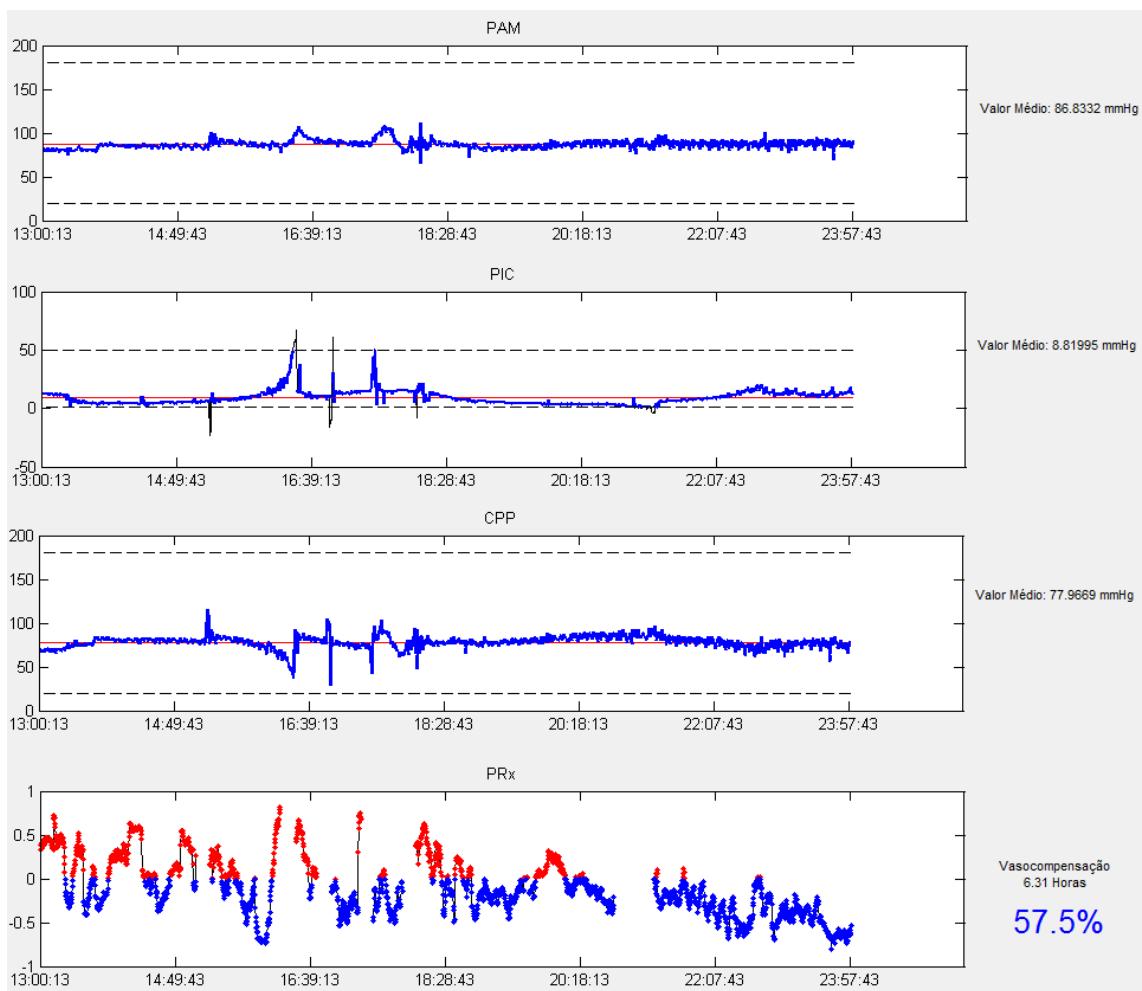


Figura 36: Tela de monitorização – 4º dia (tarde e noite).

As Figuras 37 e 38 mostram o 5º dia do paciente o qual manteve uma PIC baixa, com média variando entre 8 e 11 mmHg, com ocasionais surtos de hipertensão ($\text{PIC} > 20$). Seu índice de vasocompensação variou de 39,3% no período da manhã, até 48,9% durante a tarde e a noite.

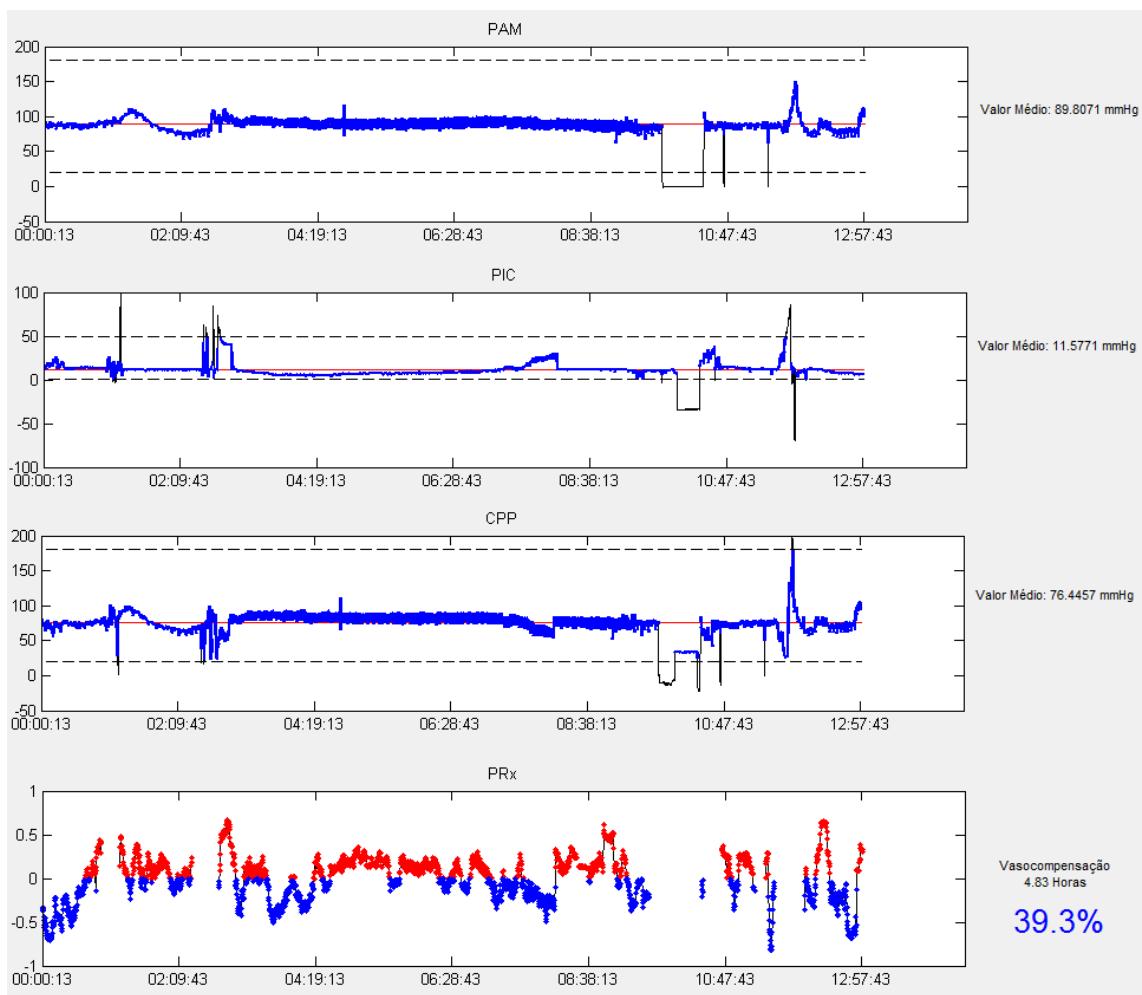


Figura 37: Tela de monitorização – 5º dia (manhã).

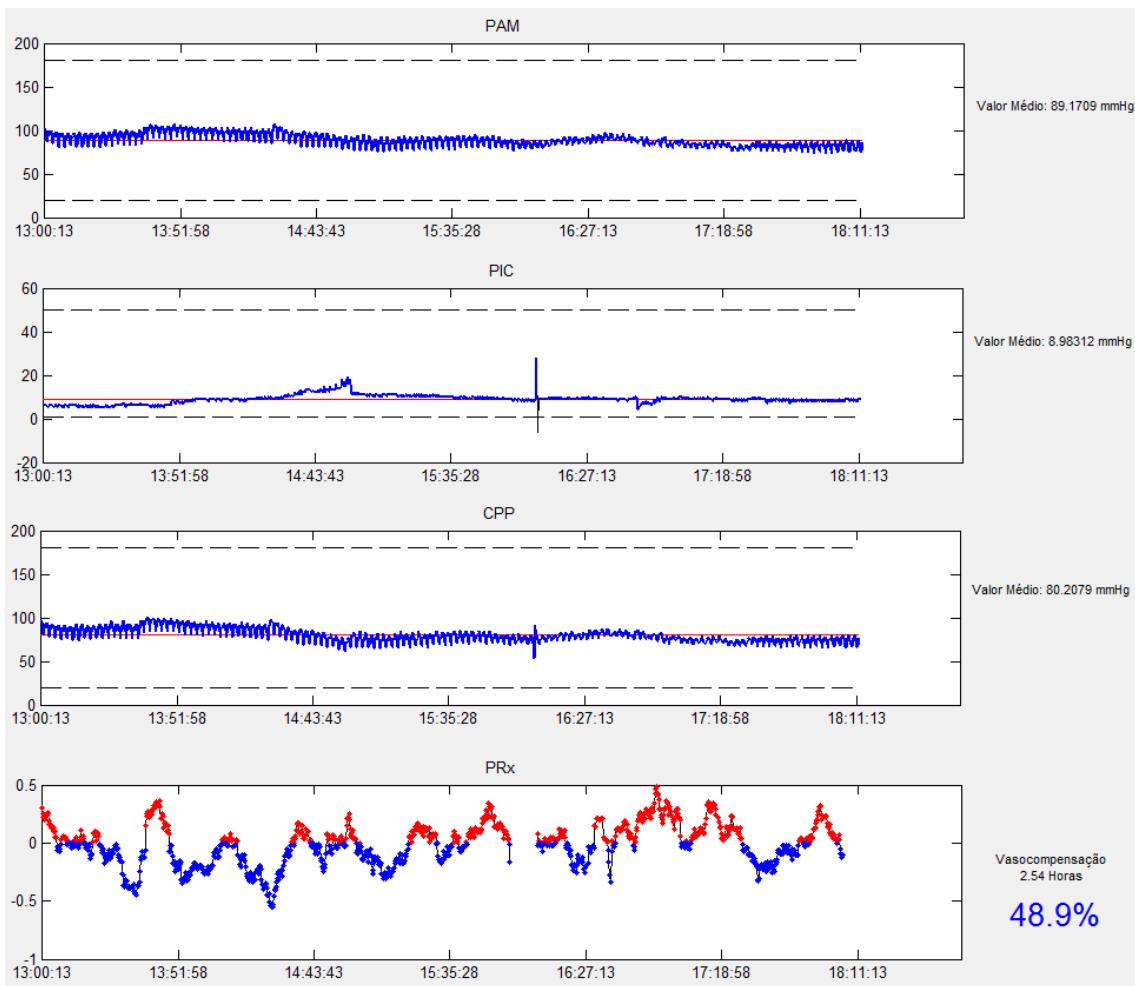


Figura 38: Tela de monitorização – 5º dia (tarde).

O sexto dia de internação do paciente não teve seus dados gravados por problemas de armazenamento da central Dixtal. E no sétimo e último dia de gravação só foram registrados 2 horas e meia de dados de PIC e PAM no período após o meio dia.

A Figura 39 mostra o 7º dia do paciente o qual manteve uma com média de 13 mmHg, sem surtos de hipertensão ($\text{PIC} > 20$). Seu índice de vasocompensação foi de 50,3%.

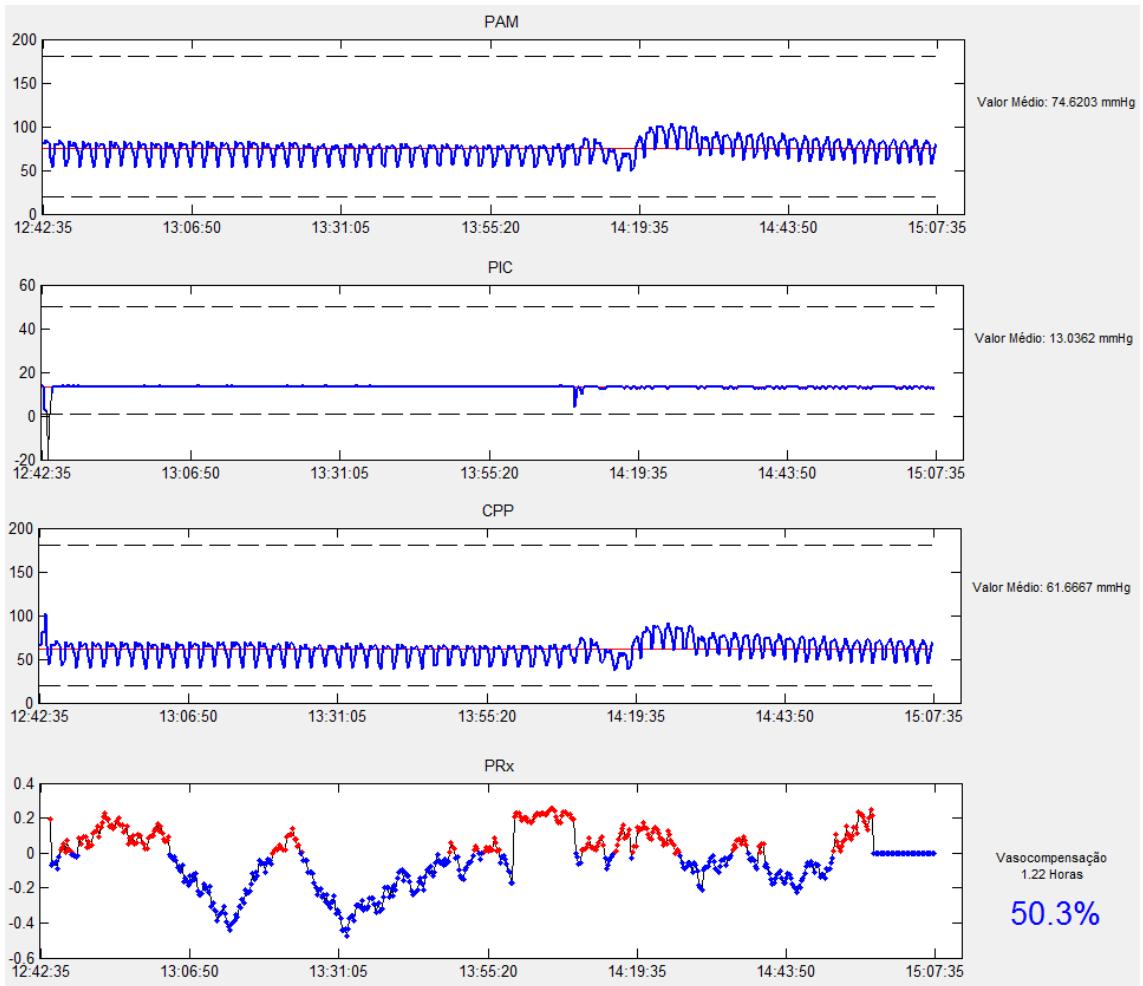


Figura 39: Tela de monitorização – 7º dia

A Figura 40 resume as informações apresentadas em termos de PAM, PIC e CPP. Para esse caso observamos uma piora nos indicadores gerais do paciente, o qual evoluiu a óbito. Evolução que pode estar refletida na queda da PAM e aumento da PIC resultando numa piora da pressão de perfusão cerebral.

Este estudo de caso permitiu mostrar como o clínico manuseará a ferramenta computacional a fim de observar toda monitorização do paciente. No caso desse paciente foi possível observar quase toda a evolução ao longo de sete dias. Houve oscilações, mas o paciente se mostrou estável por quase todos os dias do ponto de vista da curva da PIC, exceto pelo sétimo dia em que o paciente apresentou um crescimento da curva da PIC que pode estar relacionado com o fato do mesmo ter evoluído a óbito, no entanto só é possível comprovar isso se o médico analisar essa ocorrência em conjunto com todas as demais variáveis. Essas demais variáveis contemplam as informações de prontuário, medicação, dieta, escala de coma de glasgow, oxigenação, se existem ou não outras patologias e etc.

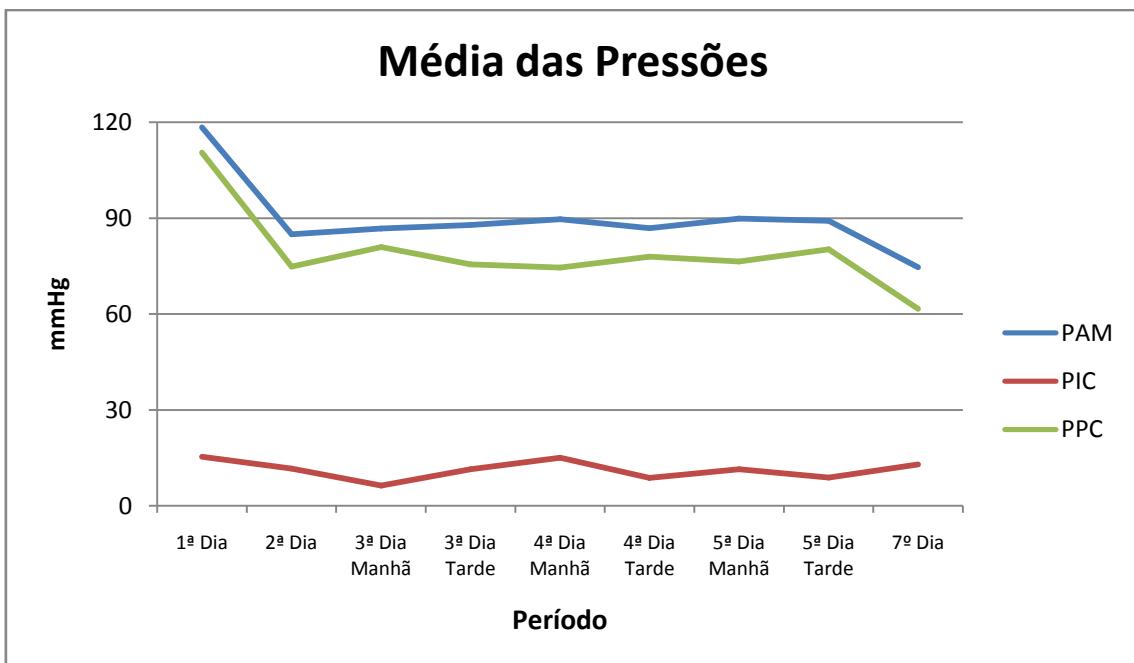


Figura 40: Evolução dos valores médio da PIC, PAM e CPP.

Já o índice de vasoreatividade apresentou diversas oscilações ao longo da monitorização, mas oscilou em torno de 50%, ou seja, segundo esse índice, que aproximadamente 50% do tempo de monitorização a correlação da PIC era positiva e 50% negativa. Acrescentando ao fato de que quanto maior a porcentagem de correlação negativa entre PIC e PAM mais distante o paciente pode estar do reflexo do Cushing. A Figura 41 exibe a informação da evolução do PRx ao longo dos dias de internação do paciente.

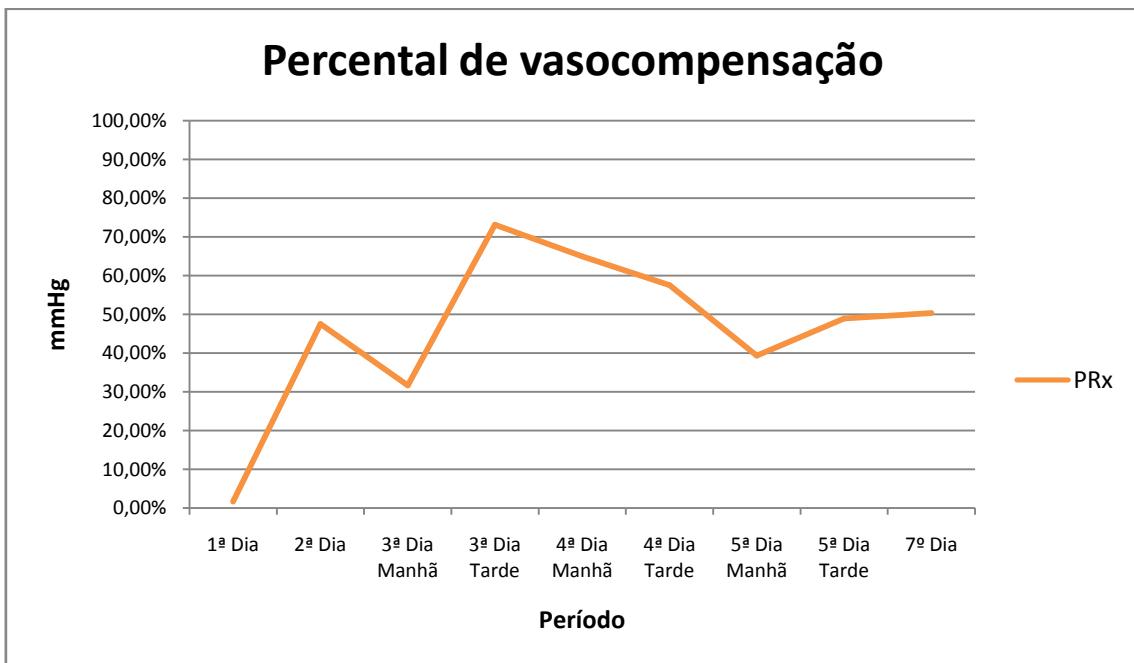


Figura 41: Evolução do percentual de vasocompensação.

5.2 COMPARAÇÃO ENTRE AS ONDAS DA PIC

Dos pacientes descritos na metodologia, quatro destes apresentaram em algum momento os três padrões de onda descritos por Lundberg. Para esses pacientes foram extraídos algumas características da PIC e do PRx referentes aos períodos onde são encontrados traçados que caracterizam uma onda A, B ou C. Avaliou-se quatro características do PRx em trechos de onda A, B e C. A Figura 42 mostra um comparativo da média geral, valor ponto a ponto, média em períodos de compensação e média em períodos de descompensação para cada tipo de onda.

Características do PRx por tipo de Onda da PIC

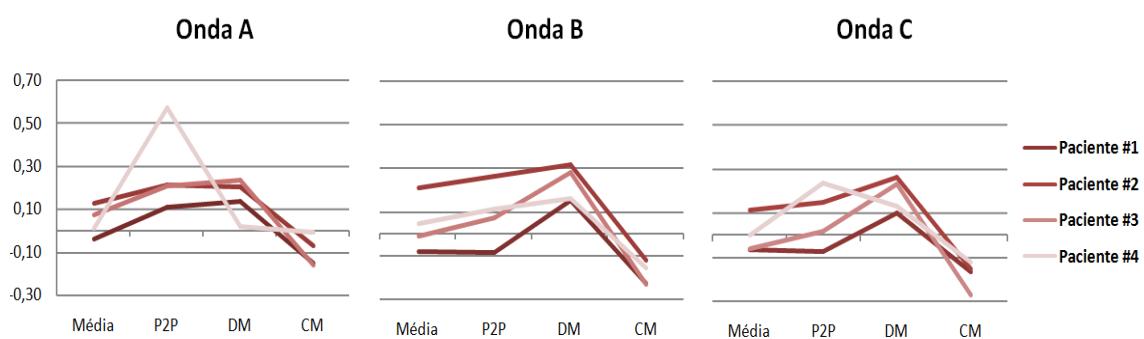


Figura 42: Características do PRx para as ondas A, B e C

Com base nesses resultados pode-se observar variações principalmente entre as ondas A e C, nas quais apresentaram diferença nos valores pico a pico do PRx. Observamos também que as características das ondas tiveram um comportamento que segue uma mesma tendência, o que pode auxiliar na detecção de padrões para essas formas de ondas.

A Figura 43 mostra um comparativo da média, valor de pico e rms para a curva de estacionariedade gerada para cada tipo de onda. Observa-se uma semelhança entre as características das curvas A e B as quais se diferem facilmente das características da onda C, principalmente devido ao RMS das ondas. Essas diferenças podem auxiliar na correlação com demais ocorrências clínicas e com a predição de eventos clínicos.

Frequência mediana da estacionariedade por Onda da PIC

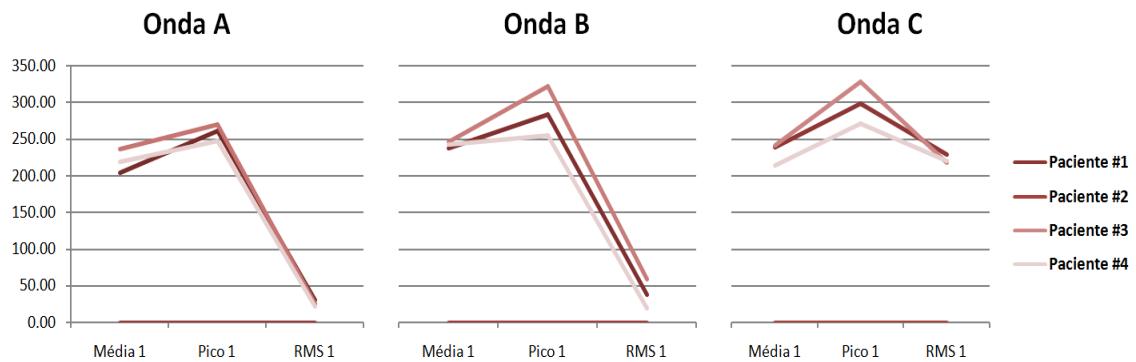


Figura 43: Características da freqüência mediana da estacionariedade da PIC para as ondas A, B e C

A Figura 44 mostra um comparativo da média, valor de pico e rms para a curva de estacionariedade gerada para cada tipo de onda.

Frequência ponderada da estacionariedade por Onda da PIC

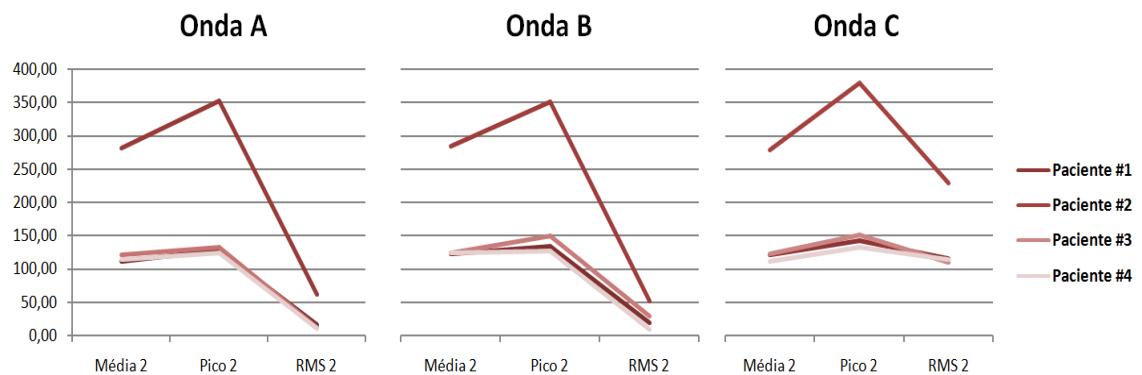


Figura 44: Características da freqüência ponderada da estacionariedade da PIC para as ondas A, B e C.

A Figura 44 que exibe as informações de freqüência ponderada da estacionariedade as quais somente reforça as informações de freqüência mediana da estacionariedade obtidas no gráfico da Figura 43. A estacionariedade mostrou diferenças principalmente na RMS da onda C em relação às demais ondas e uma semelhança entre as ondas A e B do ponto de vista estacionariedade do sinal.

5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta seção apresentou um estudo de caso de um paciente o qual mostrou a utilidade da ferramenta NeuroCare para auxílio no tratamento de pacientes com hipertensão intracraniana. O estudo de caso possibilitou observar como seria a prática de utilização do software e quais as informações são úteis para o médico atuar com mais dados em mãos. Através dele foi possível demonstrar que é possível coletar as informações dos pacientes mesmo com todas as dificuldades na disponibilização dos dados das centrais de monitorização e dos monitores multiparâmetros e permite ao médico estudar de forma completa as informações do seu paciente.

Além disso, o software também extraiu características do PRx e de estacionariedade da PIC as quais podem auxiliar de diversas formas, desde encontrar novos índices que possam conter algum significado clínico até melhorar as ferramentas computacionais que objetivam prever a ocorrência de eventos relacionados com a piora da perfusão cerebral.

Capítulo 6

CONCLUSÕES

O presente trabalho conseguiu, com êxito, alcançar o seu objetivo principal de desenvolver um software para processamento da curva de pressão intracraniana e geração do índice de vasoreatividade cerebral.

O software visa complementar as ferramentas que o médico dispõe para avaliar, tratar e acompanhar pacientes acometidos por injúrias que possam levar ao aumento da pressão intracraniana. Durante o desenvolvimento da pesquisa, foi possível estabelecer um protocolo de coleta dos dados a partir dos monitores multiparamétricos utilizados nas unidades de terapia intensiva. O software apresenta um volume de informações muito maior do que o disponível nos atuais sistemas de monitorização, o qual permite avaliar dias de monitorização, realiza uma filtragem de artefato por limiar dentro de uma interface fácil de manipular e de analisar os gráficos complementando-os com demais ferramentas clínicas.

O software além de plotar os traçados básicos (PIC, PAM e CPP) realiza uma análise da correlação entre a PIC e PAM e exibe na forma de gráfica diferenciando a tendência de correlação positiva ou negativa a fim de fornecer ao clínico a informação se paciente pode estar sob efeito do efeito do Cushing, momento no qual todas as respostas homeostáticas estão esgotadas, e que a PAM se eleva a fim de manter a perfusão cerebral mediante a PIC elevada.

Além de processar a curva da PIC, o software NeuroCare foi utilizado para realizar uma detecção automática das ondas de Lundberg a fim de se detectar padrões nas diferentes classificações de forma de onda. Tais padrões permitiram observar algumas tendências que, se

validadas com um maior número de indivíduos permitirão prever eventos provenientes de uma redução da complacência intracraniana na qual pode prejudicar a perfusão cerebral.

6.1 TRABALHOS FUTUROS

A partir deste trabalho podem ser desenvolvidas ferramentas mais poderosas e com uma capacidade de extrair ainda mais informações, algumas sugestões:

- Desenvolvimento de uma ferramenta online conectada em multiplataformas (PC, tablets e smartphones).
- Melhoria da taxa de amostragem da aquisição.
- Interação com o usuário a fim de importar informações de prontuário ou de rotinas com o paciente que ocasionem ruído de artefato.

REFERÊNCIAS

- [1] R. LENT, *Cem Bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência.*, 1^a ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
- [2] D. PURVES, "Vascular supply, the meninges, and the ventricular system," in *Neuroscience*, 3^a ed Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2004.
- [3] A. A. HYDER, C. A. WUNDERLICH, P. PUWANACHANDRA, G. GURURAJ, and O. C. KOBUSINGYE, "The impact of traumatic brain injuries: A global perspective," *NeuroRehabilitation*, vol. 22, pp. 341-353, 2007.
- [4] R. R. WINN, M. BULLOCK, D. HOVDA, J. SCHOUTEN, and A. MAAS, "Epidemiology of Traumatic Brain Injury," in *Youmans Neurological Surgery*. vol. 4: Elsevier Saunders, 2011, pp. 3270-3275.
- [5] R. R. WINN, M. BULLOCK, D. HOVDA, J. ZACKO, and G. HAWRYLUK, "Neurochemical Pathomechanisms in Traumatic Brain injury," in *Youmans Neurological Surgery*. vol. 4: Elsevier Saunders, 2011, pp. 3305 - 3324.
- [6] R. R. WINN, M. BULLOCK, D. HOVDA, K. SHAHLAIE, and M. ZWIENENBERG-LEE, "Clinical Pathophysiology of Traumatic Brain Injury," in *Youmans Neurological Surgery*. vol. 4: Elsevier Saunders, 2011, pp. 3362-3379.
- [7] THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION, "Guidelines Management and prognosis of severe traumatic brain injury," *jornal of Neurotrauma*, vol. 17, pp. 449-627, 2000.
- [8] J. J. WAISELFISZ, "Mapa da Violência 2013: Acidentes de Trânsito e Motocicletas," Centro Brasileiro de Estudos Latino-Americanos, Rio de Janeiro 2013.
- [9] M. SIVAK and B. SCHOETTLE, "Mortality from road crashes in 193 countries: A comparison with other leading causes of death," Transportation Research Institute of The University of Michigan, Ann Arbor 2014.
- [10] MOORE, K. L. and A. F. DALLEY (2007). Anatomia orientada para a clínica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- [11] MACHADO, A. B. M. (2005). Neuroanatomia funcional. Rio de Janeiro, Atheneu.
- [12] DRAKE, R L; VOGL, W; MITCHELL, A W. M. Gray: anatomia para estudantes. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005
- [13] CALIFORNIA ACADEMY OF SCIENCES (2002). Skulls. human. Califórnia.
- [14] KAILASANATH, V. and S. FU. (2003). "The Huntington's Outreach Program for Education, at Stanford brain tutorial."
- [15] OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013.
- [16] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

- [17] GOLDMAN, L. and A. I. SCHAFER (2011). Cecil Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Elsevier.
- [18] KETY, S. S. (1950). "Circulation and metabolism of the human brain in health and disease." American Journal of Medicine 8: 205-217.
- [19] LEE, K. R. and J. T. HOFF (1997). Intracranial pressure. Youmans Neurological Surgery. R. H. WINN, Saunders. 1: 5664.
- [20] Langfitt TW (1972) Pathophysiology of increased ICP. In: Brock M, Dietz H (eds) Intracranial pressure. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 361–364
- [21] KELLIE, G. (1824). " An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, 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." Transactions of the Medical-Chirurgical Society of Edinburg 1: 84-169.
- [22] BURROWS, G. (1846). On disorders of the cerebral circulation : and on the connection between affections of the brain and diseases of the heart. London, Longman.
- [23] LEE, K. R. and J. T. HOFF (1997). Intracranial pressure. Youmans Neurological Surgery. R. H. WINN, Saunders. 1: 5664.
- [24] WINN, R. R., M. BULLOCK, et al. (2011). Epidemiology of Traumatic Brain Injury. Youmans Neurological Surgery, Elsevier Saunders. 4: 3270-3275.
- [25] WINN, R. R., M. BULLOCK, et al. (2011). Clinical Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Youmans Neurological Surgery, Elsevier Saunders. 4: 3362-3379.
- [26] WINN, R. R., M. BULLOCK, et al. (2011). Neurochemical Pathomechanisms in Traumatic Brain injury. Youmans Neurological Surgery, Elsevier Saunders. 4: 3305 - 3324.
- [27] Langfitt, T.W., Weinstein, J.D., and Kassell, N.F. (1965). Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. Neurology 15, 622–630.
- [28] LEECH P, MILLER JD. Intracranial volume--pressure relationships during experimental brain compression in primates. 3. Effect of mannitol and hyperventilation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1974 Oct;37(10):1105–1111
- [29] YOUNMANS, J. R. Neurological Surgery. 4^a edição. Philadelphia. W.B. Saunders Company, p. 5664-6145, 1997
- [30] WEINSTEIN JD, LANGFITT TW, KASSELL NF. VASOPRESSOR RESPONSE TO INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE. Neurology. 1964 Dec;14:1118–1131
- [31] CUSHING, H. (1901) Concerning a definite regulation of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. Bull. Johns Hopkins Hospital. 12: 290-292
- [32] MIHM FG (1983) Pulmonary artery pressure monitoring in patients with pheochromocytoma. Anesth Analg 62: 1129-33
- [33] BREASTED, J. H. (1965). The Edwin Smith surgical papyrus. Neurosurgical Classics. R. H. WILKINS. New York, Johnson Reprint Corp: 1-5.

- [34] THE UNIVERSITY OF EDINBURGH. (2014). "History of Anatomy in Edinburgh." Retrieved 10/03, 2014, from <http://www.anatomy.mvm.ed.ac.uk/>
- [35] LANGFITT, T. W. (1969). "Increased intracranial pressure." *Clinical Neurosurgery* 16: 436-471.
- [36] WEED, L. H. (1929). "Some limitations of the Monro-Kellie hypothesis." *Archives of Surgery* 18: 1049-1068.
- [37] KOCHER, T. (1901). Brain concussion, intracranial pressure and surgical interventions in brain disease. Special pathology and therapy [in German]. H. Nothnagel. Vienna.
- [38] NORTH, B. (1997). Intracranial Pressure Monitoring. Head Injury. P. REILLY and R. BULLOCK. London, Chapman & Hall.
- [39] AYALA, G. - Über den diagnostischen Wert des Liquordruckes und einen Apparat zu seiner Messung. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psychiat.*, 84:42, 1923.
- [40] WEED LH, FLEXNER LB, CLARK JH (1932) The effect of dislocation of cerebrospinal fluid upon its pressure. *Am J Physiol* 100: 246–261
- [41] RYDER HW, ESPEY FF, KRISTOFF FV, EVANS PP (1951) Observations on the interrelationships of intracranial pressure and cerebral blood flow. *J Neurosurg* 8:46–58
- [42] J. GUILLAUME and P. JANNY, "Continuous intracranial manometry; importance of the method and first," *Revue Neurologique*, vol. 84, pp. 131-142, 1951.
- [43] N. LUNDBERG, "Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice," *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 36, pp. 1-193, 1960.
- [44] G. KELLIE, " An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, 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," *Transactions of the Medical-Chirurgical Society of Edinburg*, vol. 1, pp. 84-169, 1824.
- [45] LUNDBERG, N., TROUPE, H. and LORIN, H. (1965) Continuous recording of the ventricular fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 22, 581–590.
- [46] RICHARDSON, A., HIDE, T. A. H. and EVERSDEN, I. D. (1970) Long-termcontinuous intracranial pressure monitoring by means of a modified subdural pressure transducer. *Lancet*, ii, 687–689.
- [47] LANGFITT, T. W., KUMAR, V. S., JAMES, H. E. and MILLER, J. D. (1974) Continuous recording of intracranial pressure in patients with hypoxic brain damage, in *Brain Hypoxia*, (eds J. S. Brierley and B. S. Meldrum), Heinemann, London, pp. 118–135.
- [48] JOHNSTON, I. H. and PATERSON, A. (1972) Benign intracranial hypertension: aspects of diagnosis and treatment, in *Optic Nerve*, (ed. J. S. Cant), Himpton, London, pp. 155–165.
- [49] LANGFITT, T. W., WEINSTEIN, J. D. and KASSEL, N. F. (1965) Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology*, 15, 622–641.

- [49] MARMAROU, A. (1973) A theoretical and experimental evaluation of the cerebrospinal fluid system, PhD Thesis, Drexel University.
- [50] D. G. BARONE and M. CZOSNYKA, "Brain Monitoring: Do We Need a Hole? An Update on Invasive and Noninvasive Brain Monitoring Modalities," *The Scientific World Journal*, vol. 2014, p. 6, 2014.
- [51] A. LAVINIO, I. TIMOFEEV, J. NORTJE, J. OUTTRIM, P. SMIELEWSKI, A. GUPTA, P. J. HUTCHINSON, B. F. MATTA, J. D. PICKARD, D. MENON, and M. CZOSNYKA, "Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming," *British Jornal of Anaesthesia*, vol. 99, pp. 237-244, 2007.
- [52] D. J. KIM, Z. CZOSNYKA, N. KEONG, D. K. RADOLOVICH, P. SMIELEWSKI, M. P. SUTCLIFFE, J. D. PICKARD, and M. CZOSNYKA, "Index of cerebrospinal compensatory reserve in hydrocephalus," *Neurosurgery*, vol. 64, pp. 494 - 501, 2009.
- [53] D. J. KIM , M. KASPROWICZ, E. CARRERA, G. CASTELLANI, C. ZWEIFEL, A. LAVINIO, P. SMIELEWSKI, M. P. SUTCLIFFE, J. D. PICKARD, and M. CZOSNYKA, "The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain," *Physiological Measurement* vol. 30, pp. 647-659, 2009.
- [54] R. M. CHESNUT, "Intracranial pressure monitoring: headstone or a new head start. The BEST TRIP trial in perspective.,," *Intesive Care Med*, vol. 39, pp. 771-774, 2013.
- [55] S. BRATTON, R. BULLOCK, N. CARNEY, R. M. CHESNUT, W. COPLIN, J. GHAJAR, G. CLIFTON, F. HAMMOND, O. HARRIS, R. HÄRTL, A. MAAS, G. MANLEY, D. MARION, R. NARAYAN, A. NEMECEK, D. NEWELL, L. PITTS, G. ROSENTHAL, M. ROSNER, J. SCHOUTEN, F. SERVADEI, L. SHUTTER, N. STOCCHETTI, S. TIMMONS, J. ULLMAN, W. VIDETTA, B. WALTER, J. WILBERGER, and D. WRIGHT, "Guidelines for the management of severe brain injury," *Jornal of Neurotrauma*, vol. 24, p. 106, 2007.
- [56] J. D. PICKARD and M. CZOSYKA, "Management of raised intracranial pressure," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 56, pp. 46-50, 1993.
- [57] L. C. PADAYACYH and A. A. FIGAJI, "Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era," *Child's Nervous System*, vol. 26, pp. 441-452, 2010.
- [58] R. M. CHESNUT, N. TEMKIN, N. CARNEY, S. DIKMEN, C. RONDINA, W. VIDETTA, G. PETRONI, S. LUJAN, J. PRIDGEON, J. BARBER, J. MACHAMER, K. CHADDOCK, J. M. CELIX, M. CHERNER, and T. HENDRIX, "A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury," *The New England Journal of Medicine;*, vol. 367, pp. 2471-2481, 2012.
- [59] N. ROSS and C. A. EYNON, "Intracranial pressure monitoring," *Current Anaesthesia& Critical Care*, vol. 16, pp. 255-261, 2005.
- [60] E. M. BULGER, A. B. NATHENS, and F. P. RIVARA, "Management of severe head injury: instutional variations in care and effect on outcome," *Critical Care Medicine*, vol. 30, pp. 1870-1876, 2002.
- [61] P. D. ADELSON, S. L. BRATTON, N. A. CARNEY, R. M. CHESNUT, H. E. DU COUDRAY, B. GOLDSTEIN, P. M. KOCHANEK, H. C. MILLER, M. D. PARTINGTON, N. R. SELDEN, C. R. WARDEN, and D. W. WRIGHT, "Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children,

- and adolescents. Chapter 5. Indications for intracranial pressure monitoring in pediatric patients with severe traumatic brain injury," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 4, pp. S19-S24, 2003.
- [62] P. J. ANDREWS, G. CITERIO, L. LONGHI, K. POLDERMAN, J. SAHUQUILLO, and P. VAJKOCZY, "Neuro-Intensive Care and Emergency Medicine (NICEM) Section of the European Society of Intensive Care Medicine (2008) NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease," *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 34, pp. 1362-1370, 2008.
- [63] A. I. MAAS, M. DEARDEN, G. M. TEASDALE, R. BRAAKMAN, F. COHADON, F. IANNOTTI, A. KARIMI, F. LAPIERRE, G. MURRAY, J. OHMAN, L. PERSSON, F. SERVADEI, N. STOCCHETTI, and A. UNTERBERG, "EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium," *Acta Neurochirurgica Supplement*, vol. 17, pp. 115-121, 1997.
- [64] D. PIETRINI, A. SAVIOLI, R. GROSSETTI, M. A. BARBIERI, A. BUSCALFERRI, M. CALAMANDREI, A. CHIARETTI, A. DAVID, C. DI ROCCO, M. P. DUSIO, G. FEBI, C. GALLINI, F. GIORDANO, V. GIRASOLE, E. LAMPUGNANI, R. LAVIANI MANCINELLI, A. LEVATI, C. MAZZA, L. MENEGHINI, F. PACCAGNELLA, M. PIASTRA, E. PROCACCINI, A. PUSATERI, R. SCIOLZO, G. STOFELLA, F. STOPPA, G. TAMBURRINI, C. TESTONI, M. TUMOLO, F. VELARDI, E. ZEI, and N. LATRONICO, "SIAARTI-SARNePI guidelines for the management of severe pediatric head injury," *Minerva Anestesiologica*, vol. 70, pp. 549-604, 2004.
- [65] F. PROCACCIO, N. STOCCHETTI, G. CITERIO, M. BERARDINO, L. BERETTA, F. DELLA CORTE, D. D'AVELLA, G. L. BRAMBILLA, R. DELFINI, F. SERVADEI, and G. TOMEI, "Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part I). Initial assessment; evaluation and pre-hospital treatment; current criteria for hospital admission; systemic and cerebral monitoring," *Journal of Neurosurgical Sciences*, vol. 44, pp. 1-10, 2000.
- [66] D. P. BECKER, J. D. MILLER, J. D. WARD, R. P. GREENBERG, H. F. YOUNG, and R. SAKALAS, "The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management," *Journal of Neurosurgery*, vol. 47, pp. 491-502, 1997.
- [67] J. JAGANNATHAN, D. O. OKONKWO, H. K. YEOH, A. S. DUMONT, D. SAULLE, J. HAIZLIP, J. T. BARTH, J. A. JANE, and J. A. J. JANE, "Long-term outcomes and prognostic factors in pediatric patients with severe traumatic brain injury and elevated intracranial pressure," *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, vol. 2, pp. 240-249, 2008.
- [68] L. F. MARSHALL, R. W. SMITH, and H. M. SHAPIRO, "The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring," *Journal of Neurosurgery*, vol. 50, pp. 20-25, 1979.
- [69] S. PALMER, M. K. BADER, A. QURESHI, J. PALMER, T. SHAVER, M. BORZATTA, and C. STALCUP, "The impact on outcomes in a community hospital setting of using the AANS traumatic brain injury guidelines. Americans Associations for Neurologic Surgeons," *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 50, pp. 657-664, 2001.
- [70] M. M. TREGGIARI, N. SCHUTZ, N. D. YANEZ, and J. A. ROMAND, "Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review," *Neurocritical Care*, vol. 6, pp. 104-112, 2007.

- [71] K. L. KIENING, A. W. UNTERBERG, T. F. BARDT, G.-H. SCHNEIDER, and W. R. LANKSCH, "Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation," *Journal of Neurosurgery*, vol. 85, pp. 751-757, 1996.
- [72] E. W. LANG, M. CZOSNYKA, and H. M. MEHDORN, "Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury," *Critical Care Medicine*, vol. 31, pp. 267-271, 2003.
- [73] H. VAN SANTBRINK, A. MAAS, and C. AVEZAAT, "Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury," *Neurosurgery*, vol. 38, pp. 21-31, 1996.
- [74] J. M. MULVEY, N. W. C. DORSCH, Y. MUDALIAR, and E. W. LANG, "Multimodality Monitoring in Severe Traumatic Brain Injury. The Role of Brain Tissue Oxygenation Monitoring," *Neurocritical Care*, vol. 1, pp. 391-402, 2004.
- [75] U. UNGERSTEDT, "Microdialysis—principles and applications for studies in animals and man," *Journal of Internal Medicine*, vol. 230, pp. 365-373, 1991.
- [76] N. LINDEFORS, G. AMBERG, and U. UNGERSTEDT, "Intracerebralmicrodialysis: I. Experimental studies of diffusion kinetics," *Journal of Pharmacological Methods* vol. 22, pp. 141-156, 1989.
- [77] V. DHAWAN and M. DEGEORGIA, "Neurointensive care biophysiological monitoring," *Journal of NeuroInterventional Surgery*, vol. 4, pp. 407-413, 2012.
- [78] D. NELSON, W. B. THORNQUIST, R. M. MACCALLUM, H. NYSTRÖM, A. HOLST, A. RUDEHILL, M. WANECZEK, B.-M. BELLANDER, and E. WEITZBERG, "Analyses of cerebral microdialysis in patients with traumatic brain injury: relations to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and catheter placement," *BMC Medicine*, vol. 9, 2011.
- [79] Q. SHEN, J. STUART, B. VENKATESH, et al., "Inter observer variability of the transcranial Doppler ultrasound technique: impact of lack of practice on the accuracy of measurement," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 15, no. 3-4, pp. 179–184, 1999.
- [80] G. TSIVGOULIS, A. V. ALEXANDROV, and M. A. SLOAN, "Advances in transcranial Doppler ultrasonography," *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 46–54, 2009.
- [81] E. W. LANG, K. PAULAT, C. WITTE, J. ZOLONDZ, and H. Maximilian MEHDORN, "Noninvasive intracranial compliance monitoring: technical note and clinical results," *Journal of Neurosurgery*, vol. 98, no. 1, pp. 214–218, 2003.
- [82] A. REID, R. J. MARCHBANKS, D. M. BURGE et al., "The relationship between intracranial pressure and tympanic membrane displacement," *British Journal of Audiology*, vol. 24, no. 2, pp. 123–129, 1990.
- [83] S. SHIMBLES, C. DODD, K. BANISTER, A. D. MENDELOW, and I. R. CHAMBERS, "Clinical comparison of tympanic membrane displacement with invasive intracranial pressure measurements," *Physiological Measurement*, vol. 26, no. 6, pp. 1085–1092, 2005.

- [84] T. GEERAERTS, Y. LAUNAY, L. MARTIN et al., "Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury," *Intensive Care Medicine*, vol. 33, no. 10, pp. 1704–1711, 2007.
- [85] H. H. KIMBERLY, S. SHAH, K. MARILL, and V. NOBLE, "Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure," *Academic Emergency Medicine*, vol. 15, no. 2, pp. 201–204, 2008.
- [86] T. SOLDATOS, K. CHATZIMICHAIL, M. PAPATHANASIOU, and A. GOULIAMOS, "Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury," *Emergency Medicine Journal*, vol. 26, no. 9, pp. 630–634, 2009.
- [87] N. J. ALPERIN, S. H. LEE, F. LOTH, P. B. RAKSIN, and T. LICHTOR, "MR-intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study," *Radiology*, vol. 217, no. 3, pp. 877–885, 2000.
- [88] I. MARSHALL, I. MACCORMICK, R. SELLAR, and I. WHITTLE, "Assessment of factors affecting MRI measurement of intracranial volume changes and elastance index," *British Journal of Neurosurgery*, vol. 22, no. 3, pp. 389–397, 2008.
- [89] M. T. MILLER, M. PASQUALE, S. KUREK et al., "Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma," *The Journal of Trauma*, vol. 56, no. 5, pp. 967–973, 2004.
- [90] P. K. EIDE, "The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography," *Acta Neurochirurgica*, vol. 145, no. 3, pp. 171–179, 2003.
- [91] A. DI LEVA, E. M. SCHMITZ, and M. D. CUSIMANO, "Analisis of Intracranial Pressure: Past, Present and Future," *The Neuroscientist*, vol. 19, pp. 592-603, 2013.
- [92] S. HOLM and P. K. EIDE, "The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals," *Medical Engineering & Physics*, vol. 30, pp. 164-170, 2008.
- [93] K. H. O'PHELAN, D. PARK, J. T. EFIRD, K. JOHNSON, M. ALBANO, and J. BENINGA, "Patterns of increased intracranial pressure after severe traumatic brain injury," *Neurocritical Care*, vol. 10, pp. 280-286, 2009.
- [94] D. SANTAMARTA, R. HORNERO, D. ABÁSOLO, M. MARTINEZ-MADRIGAL, J. FERNÁNDEZ, and J. GARCÍA-COSAMALÓN, "Complexity analisys of the cerebrospinal fluid pulse waveforma during infusion studies.," *Child's Nervous System*, vol. 26, pp. 1783-1789, 2010.
- [95] P. K. EIDE, A. SORTEBERG, G. BENTSEN, and P. MARTHINSEN, "Pressure derived versus pressure wave amplitude-derived indices of cerebrovascular pressure reactivity in relation to early clinical state and 12-months outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Journal of Neurosurgery*, vol. 116, pp. 961-971, 2012.
- [96] M. MORGALLA, F. STUMM, and G. HESSE, "A computer-based method for continuous single pulse analysis of intracranial pressure waves," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 168, pp. 90-95, 1999.

- [97] H. E. HEISSLER, K. KÖNIG, J. K. KRAUSS, and E. RICKELS, "Analysis of intracranial pressure time series using wavelets," *Acta Neurochirurgica Supplement*, vol. 114, pp. 87-91, 2012.
- [98] CZOSNYKA, M. PICKARD, J. Monitoring and interpretation of intracranial pressure.J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jun 2004; 75(6): 813–821.
- [99] EIDE PK1, SORTEBERG A, BENTSEN G, MARTHINSEN PB, STUBHAUG A, SORTEBERG W. Pressure-derived versus pressure wave amplitude-derived indices of cerebrovascular pressure reactivity in relation to early clinical state and 12-month outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2012 May;116(5):961-71. doi: 10.3171/2012.1.JNS111313. Epub 2012 Feb 10.