



**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA MINIMAMENTE INVASIVA E  
SIMULAÇÃO NA ÁREA DE SAÚDE**

**LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA**

**DESENVOLVIMENTO DE SIMULADOR VIRTUAL DE FISIOLOGIA DA PRESSÃO  
INTRACRANIANA: XNEURO 1.0**

**FORTALEZA**

**2021**

LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA

DESENVOLVIMENTO DE SIMULADOR VIRTUAL DE FISIOLOGIA DA PRESSÃO  
INTRACRANIANA: XNEURO 1.0

Dissertação apresentada ao programa de Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde do Centro Universitário Christus como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de Concentração: Medicina III. Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de *softwares* e aplicativos para a área da saúde.

Orientador: Dr. Marcelo Alcantara Holanda.

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo Barros Jucá.

Coorientador: Dr. Carlos Vinícius Mota de Melo.

FORTALEZA

2021

LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA

DESENVOLVIMENTO DE SIMULADOR VIRTUAL DE FISIOLOGIA DA PRESSÃO  
INTRACRANIANA: XNEURO 1.0

Dissertação apresentada ao programa de Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde do Centro Universitário Christus como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de Concentração: Medicina III. Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de *softwares* e aplicativos para a área da saúde.

Orientador: Dr. Marcelo Alcantara Holanda

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo Barros Jucá

Coorientador: Dr. Carlos Vinícius Mota de Melo

Aprovado em: 13 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda (Orientador)  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

---

Prof. Dr. Carlos Eduardo Barros Jucá (Coorientador)  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ingrid Correia Nogueira  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

---

Prof. Dr. José Batista Cisne Tomaz  
Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Centro Universitário Christus - Unichristus  
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do  
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B214d      Bandeira, Luiz Anderson Bevilaqua.  
Desenvolvimento de simulador virtual de fisiologia da pressão  
intracraniana: XNEURO 1.0. / Luiz Anderson Bevilaqua Bandeira. - 2021.  
88 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus - Unichristus,  
Mestrado em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de  
Saúde, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda.  
Coorientação: Prof. Dr. Carlos Eduardo Barros Jucá  
Prof. Ms. Carlos Vinícius Mota de Melo.  
Área de concentração: Simulação no ensino da área cirúrgica.

1. Simulação. 2. Software. 3. Fisiologia. 4. Pressão intracraniana. 5.  
Educação médica. I. Título.

CDD 610.28

Aos meus alicerces de vida: Pai Celestial,  
Minha Família, Mestres e Amigos. Sou o  
resultado da confiança, da paciência e da força  
inspiradora de cada um de vocês.

## AGRADECIMENTOS

E ao final de tudo, além do respirar mais ávido por novos caminhos de conhecimento, o que define o momento é o mais nobre sentimento de gratidão. Gratidão suprema e infinda ao Pai Celestial que é Criador de tudo, Inspirador do bem e meu Alicerce Vital.

Aos que são meus guias, meus pilares e a razão de buscar diariamente ser melhor em tudo, agradeço e reafirmo meu orgulho de ter vocês como Família e como fonte de amor incondicional e verdadeiro. Mãinha, Deda, Tutu e Guto, caminho sempre por vocês!

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcelo Alcantara, expresso imensa gratidão por conduzir os passos deste estudo, ser norteador, transpor obstáculos com maestria, incentivar sinceramente a busca de conhecimentos e conduzir passos tão importantes com suas lições de inovação e de vida. Obrigado pela confiança, pelo incentivo e por todos os conselhos.

Ao sempre incentivador e mestre Prof. Dr. Eduardo Jucá, que idealizou o produto deste estudo, guiando-me, sempre, a buscar a solidez do conhecimento científico, da ética e da excelência profissional. Obrigado pelos direcionamentos e lições, que vão além da prática médica, são peças valiosas para a vida.

Toda a minha gratidão aos que apoiaram, orientaram e fizeram este momento realidade, em especial, Dr. Carlos Vinícius Mota de Melo, Dr. Pablo Carvalho de Sousa Nascimento e Bruno de Oliveira Pontes. Obrigado pela disponibilidade, apoio e todos os conhecimentos a mim transferidos.

Agradeço imensamente ao corpo docente e todos os que fazem o TEMIS acontecer, em especial, a Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ingrid Correia Nogueira e ao Sr. João Eymard Serra Filho. Agradeço a equipe da Xlung, em nome de Dra Andréa Kelly da Silveira Carvalho e Ideilson do Nascimento Cisne, grato por todo incentivo e apoio durante essa jornada.

Aos amigos do mestrado, verdadeiros presentes para a vida, em especial, Suyane Pinto de Oliveira Bilhar, Francisco Kedson Vítor de Sousa e Wullo Magalhães Diógenes.

À minha família de amigos que são escolhidos por laços de afinidade e permitem que a caminhada seja firme, porém com a leveza de sabermos que há incentivo verdadeiro, em especial, Fellipe, Gregg, Nico e Kleber. Obrigado por tudo!

Agradeço a Dr. Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho, por ser norte, conselho e apoio. Aos que fazem a Residência em Neurocirurgia-IJF lugar especial de incentivo e força para os desafios diários.

Ao Centro Universitário Christus, pelo apoio na realização de um sonho.

E, por fim, agradeço todas as pessoas que, de alguma forma, foram essenciais para que alcançasse a conclusão desta etapa tão importante para mim.

"O impossível não é um fato. É uma opinião. Impossível não é uma declaração. É um desafio! Impossível é hipotético. O impossível é temporário. O impossível não existe!"

Aimee Lehto e Boyd Coyner

## RESUMO

**Objetivo:** Desenvolver um simulador virtual online da fisiologia da pressão intracraniana (PIC). **Métodos:** Um simulador computacional da fisiologia da PIC foi desenvolvido com base em modelagem matemática das interações entre as seguintes variáveis: fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio (FSC e  $CMRO_2$ ), pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM), pressão de perfusão cerebral (PPC), pressões parciais de oxigênio arterial ( $PaO_2$ ) e dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) e temperatura corporal. Novas equações foram criadas pela técnica de interpolação polinomial linear usando gráficos extraídos de trabalhos validados em fisiologia PIC e em expressões funcionais estruturadas de modelos de referência para programação de software. A produção do software foi seguida da sua implementação online com os ajustes necessários para o bom funcionamento e experiência do usuário. **Resultados:** O simulador foi denominado Xneuro 1.0. O usuário tem a opção de alterar  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , temperatura corporal, PAS, PAD ou PAM dentro de faixas comumente encontradas em pacientes criticamente enfermos. Os efeitos dessas variáveis no PIC, PPC e  $CMRO_2$  são exibidos em tempo real em números e gráficos simultaneamente. Uma imagem colorida do cérebro representa didaticamente as mudanças na PIC quando ela varia acima dos valores normais. **Conclusões:** Desenvolvemos, a partir de revisão da literatura, o primeiro simulador virtual online de fisiologia de PIC com potencial para ser utilizado como ferramenta de ensino nesta área.

**Palavras-chave:** Simulação, Software, Fisiologia, Pressão intracraniana, Educação Médica.

## ABSTRACT

**Objective:** To develop a virtual intracranial pressure (ICP) physiology online simulator.

**Methods:** A computer simulator of ICP physiology was developed based on a mathematical modelling of the interactions among the following variables: cerebral blood flow and oxygen consumption (CBF and  $CMRO_2$ ), systolic, diastolic and mean arterial blood pressures (SBP, DBP and MAP), cerebral perfusion pressure (CPP), partial pressures of arterial oxygen ( $PaO_2$ ) and carbon dioxide ( $PaCO_2$ ) and body temperature. New equations were created by the technique of linear polynomial interpolation using graphics extracted from validated works on ICP physiology and on reference model structured functional expressions for software programming. The production of the software was followed by its online implementation with the necessary adjustments for proper functioning and user experience. **Results:** The simulator was called Xneuro 1.0. Physiological variables are displayed on the computer screen. The user has the option to change  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , body temperature, SBP, DBP or MAP within ranges commonly encountered in critically ill patients. The effects of these variables on the ICP, CPP and  $CMRO_2$  are displayed in real time in numbers and graphs simultaneously. A colored picture of the brain didactically represents changes in ICP when it varies above normal values. **Conclusions:** We have developed, as far as we reviewed the literature, the first virtual online ICP physiology simulator with the potential to be used as a teaching tool in this field.

**Keywords:** Simulation; Software; Physiology; Intracranial pressure; Medical Education.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Doutrina de Monro Kellie.....	15
Figura 2- Curva de Langfitt que expressa a relação entre pressão e volume intracraniano.....	22
Figura 3- Dinâmica de conteúdos intracranianos .....	23
Figura 4- Relação entre Fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e eventos clínicos/ atividade neuronal .....	27
Figura 5- Autorregulação cerebral em indivíduos sem comorbidades e em hipertensos .....	28
Figura 6- Demonstração dos eventos vasculares conforme pressão de perfusão cerebral e PIC .....	30
Figura 7- Comparação da resposta do fluxo sanguíneo cerebral com as variações de pressão arterial média (PAM), pressão parcial de oxigênio (PaO <sub>2</sub> ) e pressão parcial de gás carbônico (PaCO <sub>2</sub> ).....	32
Figura 8- Esquema de prototipação de software.....	37
Figura 9- Fluxograma de desenvolvimento do software XNeuro.....	38
Figura 10- Atividades da engenharia de requisitos segundo Sommerville .....	40
Figura 11- Fluxograma do modelo XNeuro .....	43
Figura 12- Planilha dinâmica em Excel® com os parâmetros propostos para o software XNeuro .....	52
Figura 13- Tela principal do XNeuro.....	54
Figura 14- Painel Pressão Intracraniana XNeuro .....	55
Figura 15- Painel Pressão Intracraniana XNeuro detalhado .....	55
Figura 16- Painel XNeuro .....	56
Figura 17- Painel XNeuro: escolha de alerta de cores .....	56
Figura 18- Painel XNeuro sem alerta de cores.....	57
Figura 19- Painel XNeuro alerta de cores .....	57
Figura 20- Painel Monitores do software XNeuro.....	58
Figura 21- Painel Monitores do software XNeuro com alerta de cores .....	59
Figura 22- Painel de gráficos do software XNeuro .....	59
Figura 23- Painel de gráficos do software XNeuro – Visualização dinâmica.....	60
Figura 24- Pausar simulação – Botão pausar do software XNeuro.....	60

Figura 25- Idiomas do software XNeuro.....	61
Figura 26- Modo escuro do software XNeuro.....	61

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Condições patológicas que causam aumento da pressão intracraniana..	14
Quadro 2- Equipe Pludisciplinar de desenvolvimento do software XNeuro.....	36
Quadro 3- Requisitos do software XNeuro .....	40

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Relação entre fluxo sanguíneo cerebral e pressão parcial de oxigênio....	44
Gráfico 2- Relação entre fluxo sanguíneo cerebral e pressão parcial de dióxido de carbono .....	45
Gráfico 3- A relação entre a taxa metabólica cerebral de oxigênio consumo e temperatura .....	46
Gráfico 4- Relação linear entre o fluxo sanguíneo cerebral e taxa metabólica de consumo de oxigênio .....	46
Gráfico 5- Relação entre pressão arterial média e fluxo sanguíneo cerebral .....	47
Gráfico 6- Relação entre fluxo sanguíneo cerebral e Volume sanguíneo cerebral ...	49
Gráfico 7- Pressão intracraniana x Variação do volume intracraniano total. Curva de Elastância para PIC.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\%FSC_{CMRO_2}$  – Valor percentual do FSC normal em função da  $CMRO_2$

$\%FSC_{PaCO_2}$  – Valor percentual do FSC normal em função  $PaCO_2$

$\%FSC_{PAM}$  – Valor percentual do FSC normal em função PAM

$\%FSC_{PaO_2}$  – Valor percentual do FSC normal em função  $PaO_2$

$CMRO_2$  - Taxa metabólica cerebral de consumo de oxigênio (mL/100mLcérebro/min)

$CMRO_2(T)$  -  $CMRO_2$  em função da temperatura

FSC – Fluxo Sanguíneo Cerebral (mL/100 g cérebro/min)

HIC – Hipertensão intracraniana

LCR – Líquor ou líquido cefalorraquidiano

$PaCO_2$  – Pressão Arterial Parcial de Dióxido de Carbono (mmHg)

$PAd$  – Pressão Arterial Diastólica (mmHg)

PAM – Pressão Arterial Média (mmHg)

$PaO_2$  – Pressão Arterial Parcial de Oxigênio (mmHg)

$PAs$  – Pressão Arterial Sistólica (mmHg)

$PbtO_2$  – Tensão de oxigênio cerebral (mmHg)

PIC – Pressão Intracraniana (mmHg)

PPC – Pressão de Perfusão Cerebral

PVC – Pressão Venosa Central (mmHg)

$SjO_2$  – Saturação do bulbo jugular

SNC – Sistema nervoso central

T – Temperatura Corporal (esofágica) (°C)

TCE – Traumatismo cranioencefálico

VSC – Volume sanguíneo cerebral (mL/100 g cérebro/min)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVO</b> .....	<b>19</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>20</b>
3.1 Pressão intracraniana: conceito e determinantes.....	20
3.2 Hemodinâmica intracraniana: regulação do fluxo sanguíneo cerebral, auto-regulação cerebral e implicações na PIC .....	23
3.3 Fisiologia liquórica.....	30
3.4 Fisiologia metabólica intracraniana .....	31
3.4.1 Reatividade ao dióxido de carbono, CO <sub>2</sub> .....	31
3.4.2 Pressão parcial de oxigênio e o metabolismo cerebral .....	32
3.5 Hipertensão intracraniana .....	33
3.6 Ensino e simulação .....	33
<b>4 MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
4.1 Tipo de estudo.....	35
4.2 Composição da equipe pluridisciplinar e interações realizadas .....	35
4.3 Desenvolvimento do software.....	36
4.3.1 Efeitos da PaO <sub>2</sub> sobre o FSC .....	43
4.3.3 Efeitos da CMRO <sub>2</sub> sobre o FSC .....	45
4.3.4. Efeitos da PAM sobre o FSC.....	47
4.3.5 Fluxo sanguíneo cerebral (FSC) .....	48
4.3.6 Volume Sanguíneo Cerebral (VSC) .....	48
4.3.7 Cálculo da Pressão Intracraniana (PIC) .....	50
4.3.8 Cálculo da Pressão de Perfusão Cerebral (PPC).....	51
4.4 Aspectos éticos .....	53
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>64</b>
<b>APÊNDICE A – Artigo submetido à Revista Brasileira de Terapia Intensiva</b> .....	<b>70</b>
<b>ANEXO A – Certificado de registro de programa de computador</b> .....	<b>82</b>
<b>ANEXO B – Pedido de Registro de Marca de Produto</b> .....	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As lesões cerebrais constituem um importante grupo de doenças, não só pela alta prevalência, mas pelas limitações orgânicas e sociais que podem trazer. Tais danos podem ser causados por diversas situações como traumas, doenças vasculares, neoplasias, condições inflamatórias ou qualquer fator que altere a dinâmica da fisiologia intracraniana de maneira persistente a ponto de ocorrer perda da integridade neuronal (SHARMA S., *et.al.* 2020).

Danos cerebrais decorrentes de traumas, por exemplo, acometem mais de 50 milhões de pessoas por ano em todo o mundo (MAAS, *et al.* 2017). Os acidentes vasculares cerebrais (AVC), incluindo tanto os de natureza isquêmica como os de evolução hemorrágica, afetam 13,7 milhões de pessoas em todo o mundo por ano e são a segunda principal causa de óbito, com 5,5 milhões de mortes por ano (CAMPBELL, *et al.* 2019). As doenças neoplásicas cerebrais têm incidência global de 18,7 casos por 100.000 habitantes por ano (MASCHIO, *et al.* 2019).

Apesar das diferentes etiologias (Quadro 1) os danos ao sistema nervoso central (SNC) compartilham um mecanismo fisiopatológico potencialmente devastador: a elevação da pressão intracraniana (PIC). Essa condição, também definida como hipertensão intracraniana (HIC), pode complicar cenários patológicos como traumas cranioencefálicos (TCE), tumores do SNC, hidrocefalia, encefalopatia de causas metabólicas e doenças que comprometem o fluxo sanguíneo cerebral (FSC). O gerenciamento bem-sucedido de pacientes com elevação da PIC exige reconhecimento imediato, uso criterioso do monitoramento e terapia direcionada para reduzir esse fator nocivo, revertendo a causa subjacente para prevenir desfechos desfavoráveis (SMITH; AMIN-HANJANI, 2020).

Estudos sobre lesões cerebrais mostram que as causas dos prejuízos permanentes não se devem apenas às consequências diretas do fator causal primário (ANDREWS, *et al.*, 2015). Essas injúrias podem vir em um momento mais tardio e resultar em limitação funcional expressiva, acometimentos de órgãos alvo ou até mesmo causar a morte do paciente. (CAPIZZI A., *et. al.*, 2020)

**Quadro 1-** Condições patológicas que causam aumento da pressão intracraniana.

Trauma cranioencefálico
Hemorragias intracranianas (Subdural, epidural ou intraparenquimatosa)
Aneurismas rotos
Lesão axonal difusa
Malformação arteriovenosa ou outras anormalidades vasculares
Infecções do Sistema Nervoso Central (encefalite, meningite, abscesso)
Acidente vascular encefálico isquêmico
Neoplasias
Vasculites
Hidrocefalia
Encefalopatia hipertensiva
Hipertensão intracraniana idiopática ( <i>pseudotumor cerebri</i> )

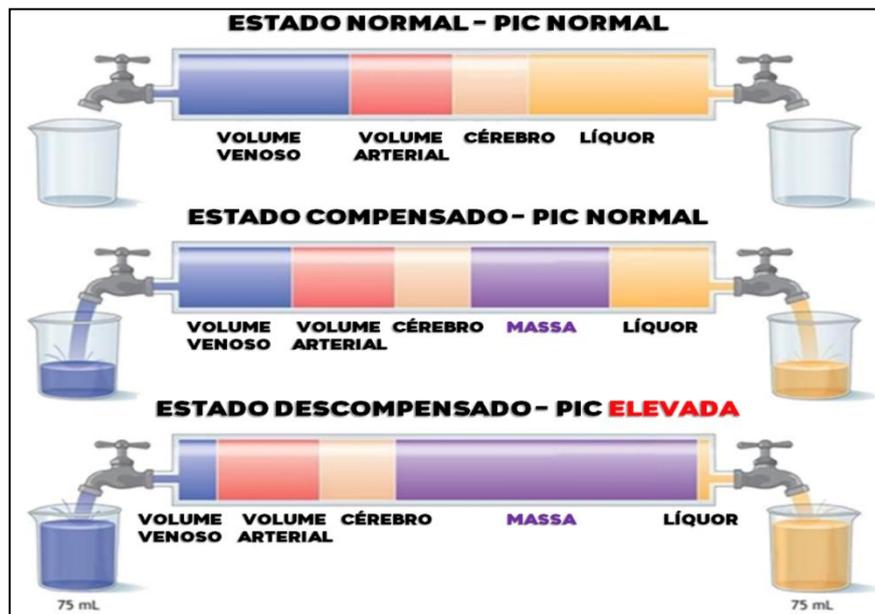
**Fonte:** Adaptação de Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults – UpToDate, 2020

A lesão cerebral aguda, primária ou precoce ocorre em situações como traumas ou eventos vasculares em que forças mecânicas diretas produzem danos teciduais comprometendo de forma aguda a perfusão cerebral, levando à isquemia (transitória e/ou global) do cérebro (GERMANS; BOOGAARTS; MACDONALD, 2016). Neste cenário inicial há um prejuízo ao cérebro que não pode ser modificado pela equipe médica assistente. O prognóstico do paciente, no entanto, não depende somente dos danos diretos causados neste primeiro momento, mas também dos insultos secundários subsequentes. Esses levam a prejuízos cerebrais adicionais devido a eventos isquêmicos, danos celulares e inflamatórios que adicionam malefícios a um tecido que já está acometido (CAPIZZI A., *et. al.*, 2020).

Análises patológicas *post-mortem* sugeriram que danos cerebrais adicionais ocorreram principalmente como consequência da elevação da PIC que pode causar danos hipóxico-isquêmicos em um momento mais tardio. Esses dados possibilitaram evidenciar que o suprimento sanguíneo cerebral inadequado no período pós-lesão inicial aumenta de sobremaneira a morbidade e a mortalidade geral (BECKER, 1989, MARSHALL, 1979). Analisando o mecanismo fisiopatológico temporal evidencia-se que as lesões secundárias ocorrem no período dito hospitalar. Essa injúria adicional, muitas vezes decisiva a um bom ou mau prognóstico, é passível de reparação ou mesmo prevenção, desde que um manejo adequado seja aplicado em um tempo que anteceda as complicações permanentes (CAPIZZI A., *et. al.*, 2020).

Para o entendimento de como o aumento da PIC pode gerar danos irreversíveis, faz-se necessário recordar que o crânio, após fechamento de suturas e fontanelas, é semelhante a uma caixa que suporta mínimas variações de forma e conteúdo, sendo considerado uma estrutura rígida. Em condições não patológicas, esse espaço possui conteúdo que pode ser dividido em três compartimentos que se equilibram segundo a doutrina de Monro e Kellie (Figura 1), a citar: parênquima cerebral (ocupando 80% do espaço intracraniano), líquido cefalorraquidiano ou líquor (LCR) ocupando cerca de 10% do referido espaço e o compartimento vascular também com a ocupação por volta de 10% (ALOTAIBI *et al.*, 2017).

Figura 1- Doutrina de Monro-Kellie



**Fonte:** Adaptação da explicação atual da doutrina Monro-Kellie no suporte avançado à vida em trauma (ATLS®) e no ensino de cuidados mais críticos, demonstrando que massa adicional resulta em um grande volume de líquor e, em seguida, no deslocamento do sangue venoso. 10<sup>th</sup> Edition of the Advanced Trauma Life Support® (ATLS®) Student Course Manual. American College of Surgeons, Chicago (IL), 2018. PIC: Pressão intracraniana; mL: mililitros.

Como o tecido cerebral é uma matéria dita incompressível, para que a pressão intracraniana seja constante exige-se o equilíbrio da entrada e saída dos componentes fluidos; ou seja, deve haver um equilíbrio entre a entrada de sangue arterial e a saída de sangue venoso da cabeça, bem como um balanço harmônico entre a taxa de produção e a drenagem de LCR. Mecanismos que resultem no aumento de volume de qualquer um dos três componentes farão com que a pressão

dentro do crânio se eleve. A PIC também pode aumentar pela adição de um quarto componente, como por exemplo massas tumorais, hemorragias ou edema no tecido cerebral que se expande além da capacidade de compensação do sistema, diminuindo o volume dos demais componentes (DONNELLY *et al.*, 2016).

Em situações fisiológicas, as variações de volume em um compartimento são imediatamente compensadas por meio do deslocamento primeiramente do LCR para fora do compartimento intracraniano. Após certo tempo, o LCR já não consegue mais ser desviado com tanta eficácia, então o FSC diminui. Esse é essencial para a manutenção da atividade cognitiva, sensorial, motora e visceral. Este controle fino e conjugado do aporte do sangue oxigenado ao cérebro é dado, principalmente por mecanismos metabólicos, miogênico, neurogênico e integridade do endotélio destes vasos, todos relacionados entre si. A chamada auto-regulação da perfusão cerebral envolve a interação entre diversas variáveis fisiológicas que influenciam o FSC, tais como as pressões parciais no sangue arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) e de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), pH tecidual, hematócrito, temperatura e ativação do córtex cerebral. Com o passar do tempo há exaustão desses mecanismos compensatórios também chamados de mecanismos de tampão, e assim evidenciamos um aumento na PIC (BOTHWELL *et al.*, 2019).

O aumento da PIC mantido pode levar a uma limitação no suprimento sanguíneo causando redução na pressão de perfusão cerebral (PPC). Essa queda na pressão de perfusão aumenta exponencialmente a probabilidade de lesões isquêmicas do tecido nervoso (NAG *et al.*, 2019). A PPC depende da diferença entre a pressão arterial média (PAM), pressão que leva o sangue até o cérebro, e a PIC. Desse modo, quanto maior a PIC, mais difícil é para o coração direcionar o sangue para o cérebro.

Assim, a detecção e o tratamento da HIC podem levar, na maioria dos casos, a uma melhor perfusão cerebral e redução no risco de isquemia adicional. Esse tratamento deve ser precoce e efetuado por profissionais qualificados que conheçam a abordagem de fatores que influenciam na fisiopatologia dos componentes da PIC (FORSYTH, *et al.* 2015).

Os profissionais da saúde são constantemente colocados frente a situações de emergências como um quadro de pacientes apresentando síndrome de HIC franca, nesse momento os conhecimentos precisam estar sedimentados para serem rapidamente aplicados de maneira efetiva e resolutiva.

Tornar-se um profissional qualificado é um processo de aperfeiçoamento contínuo necessário àqueles que tem por ofício o cuidado em saúde. O processo de ensino/aprendizado nesta área passa por várias importantes modificações com a introdução de novas tecnologias da informação, do refino da comunicação e de novos cenários desafiadores à transmissão de conhecimentos (SILVEIRA; COGO, 2017). O desenvolvimento de programas de ensino mediado por tecnologias constitui, na atualidade, uma tendência crescente e está vinculado às universidades com projetos de pesquisas dirigidos, predominantemente, à formação dos graduandos (FONSECA, *et al.* 2011).

Atualmente, a simulação como forma de tecnologia educacional vem sendo utilizada em várias áreas da saúde, permitindo a formação e a capacitação profissional presencialmente ou mesmo à distância, viabilizando o aprendizado de habilidades para trabalho em equipe, tomada de decisões, liderança, que culminam em ações que irão reduzir erros e eventos adversos em situações que demandam destreza. O aprendizado por simulação vem se mostrando útil desde a Segunda Guerra Mundial, nessa época de conflitos a necessidade de ter pilotos treinados para apresentar níveis elevados de proficiência em circunstâncias complexas levou a simulação a alcançar o patamar de evidência científica (WALKER, *et al.* 2013).

As vantagens de utilizar a simulação como forma de ensino são várias, entre elas: a possibilidade de corrigir equívocos cometidos, de repetir a técnica até aquisição de excelência, discutir a atuação do aluno e buscar a reflexão sobre as dificuldades encontradas. Também há a capacidade de propiciar vivência de um caso-cenário próximo do real antes do contato direto com o paciente, evitando a exposição do mesmo, produzindo assim um ensino em formato ético, profissional e seguro (ARRUDA *et al.*, 2012).

Estudos apontam que, apesar do conhecimento da fisiopatologia da HIC ser fundamental ao manejo do paciente neurocrítico, ainda há lacunas de aprendizado entre os profissionais da saúde, com diferentes tempos de experiência. Essa evidência favorece a necessidade de introdução de meios educacionais eficazes, práticos, que possibilitem o treinamento do maior número de profissionais em um curto espaço de tempo (ROSA, *et al.*, 2013).

Ao constatarmos a necessidade de conhecimento acerca da fisiopatologia da HIC entre os profissionais que atuam com pacientes neurológicos críticos, decidimos aliar a simulação como método viabilizador, criando uma ferramenta

tecnológica, educativa e disponível na rede mundial de computadores (internet) que apoie a qualificação profissional para manejo adequado dos diversos fatores que influenciam na PIC do doente crítico.

## **2 OBJETIVO**

Desenvolver um simulador virtual da fisiologia da pressão intracraniana em humanos visando sua utilização como ferramenta de ensino para estudantes, docentes e profissionais de saúde.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Pressão intracraniana: conceito e determinantes

O conhecimento da fisiologia humana é primordial para que se detenha capacidade gerencial sobre a manutenção das funções vitais e se maneje situações críticas com o objetivo de restituir a saúde, ou diminuir perdas funcionais. Nesse contexto, aprender a fisiologia que rege a homeostase intracraniana é imprescindível aos que irão tratar um doente com acometimento neurológico em situação crítica.

A discussão sobre o conceito de pressão intracraniana (PIC) e seus determinantes remonta ao trabalho do anatomista Alexander Monro e do cirurgião George Kellie, ambos escoceses, no século XVIII. Este modelo para dinâmica de pressões dentro do crânio, denominada doutrina Monro-Kellie, que mais tarde foi refinada pelo neurocirurgião americano Harvey Cushing, detalha os princípios básicos de uma combinação de parâmetros que regulam a PIC, que em síntese é o valor da pressão no interior da caixa craniana, tendo como referência a pressão atmosférica. (HOCKER S, SHAH S, VESPA P, *et al.* 2019)

A PIC tem uma variação fisiológica de 5 a 15 mmHg e reflete a relação entre o conteúdo da caixa craniana (cérebro, líquido cefalorraquidiano e sangue) e o volume do crânio, que pode ser considerado constante em adultos hígidos. Essa relação e a constância do volume são os principais conceitos da doutrina de Monroe-Kellie. A alteração do volume de um desses conteúdos pode causar a condição denominada hipertensão intracraniana – HIC (ZHANG X., *et.al*, 2017).

A PIC não é apenas uma representação numérica, ela é produto de diversos fatores e relações metabólicas. O controle dos parâmetros que influenciam a PIC é um dos principais objetivos do tratamento neurointensivo. Para que se entenda essa dinâmica deve-se primeiramente saber que o volume intracraniano é constante em condições normais e, portanto, a manutenção da estabilidade da PIC está condicionada a interações harmônicas e equilibradas entre os componentes intracranianos. O espaço intracraniano inclui essencialmente: o parênquima cerebral, que é o maior componente e representa aproximadamente 80% do volume intracraniano; o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o sangue que formam os outros 20% (CAPIZZI A., *et. al.*, 2020).

Os componentes intracranianos somados resultam em um volume de aproximadamente  $1500\text{cm}^3$  e geram inúmeras interações orgânicas, químicas e mecânicas que podem ser quantificadas para efeito de estudo, tomada de condutas e entendimento da fisiologia (POWER I., KAM P., 2001).

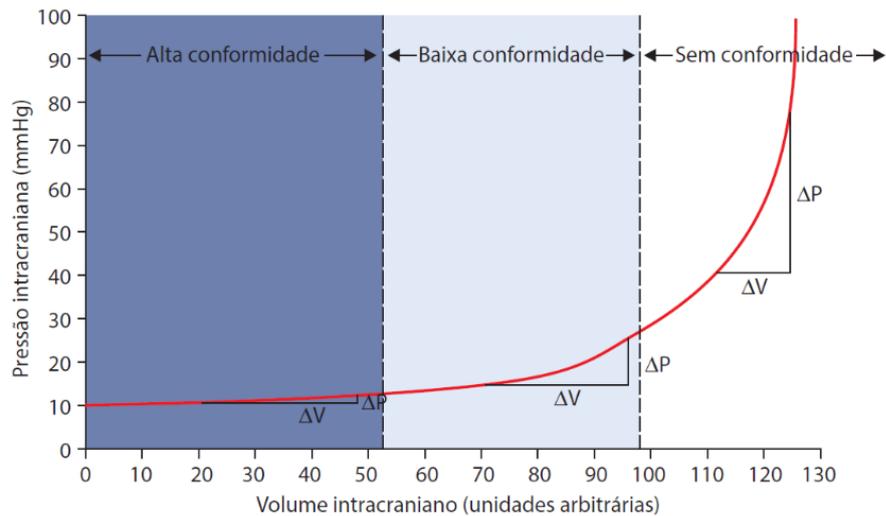
Como o tecido cerebral fisiologicamente não é compressível, manter a PIC equilibrada requer o balanço satisfatório da entrada e saída dos componentes fluidos; ou seja, deve haver um equilíbrio entre a entrada de sangue arterial e a saída de sangue venoso do crânio, bem como entre a taxa de produção e drenagem do LCR. A elevação da PIC resulta de qualquer mecanismo que aumente o volume de um dos três componentes (HARARY M., *et al.* 2018).

Normalmente, a resposta inicial ao desequilíbrio decorrente de um aumento de um dos componentes do espaço intracraniano é uma redução no volume de LCR do crânio. O LCR é desviado do crânio para dentro do saco espinhal. Desta forma, a PIC é inicialmente controlada. Se o processo patológico inicial progride com mais aumento de volume, o sangue venoso dos seios e eventualmente mais LCR podem ser forçados a sair do crânio. Quando este mecanismo de compensação é exaurido, qualquer aumento maior de volume intracraniano irá causar um rápido aumento da PIC (WILSON M.H., 2016).

A complacência intracraniana é de grande importância para a manutenção da dinâmica cerebral. Aquela pode ser definida como a capacidade do crânio possui em acomodar aumentos no seu volume interno sem gerar um aumento correspondente na PIC. Quando a complacência é adequada, um aumento no volume do tecido cerebral, de sangue ou de LCR não produz inicialmente aumento na PIC. Quando a complacência é diminuída, mesmo um pequeno aumento no volume de qualquer componente intracraniano é suficiente para causar uma grande elevação na PIC (ROSSBERG MI *et al.*, 2002)

A dinâmica entre as variações de volume e de pressão dentro do crânio são representadas na figura 2. Ela indica que um aumento no volume com pouca alteração de pressão ocorre até um limite, quando pequenas elevações de volume acarretam grandes aumentos de pressão. Este ponto geralmente indica que os mecanismos de compensação acabaram e uma fase de aumento da PIC compensada foi sucedida por uma fase descompensada (HOCKER S, *et al.* 2019).

**Figura 2-** Curva de Langfitt que expressa a relação entre pressão e volume intracraniano



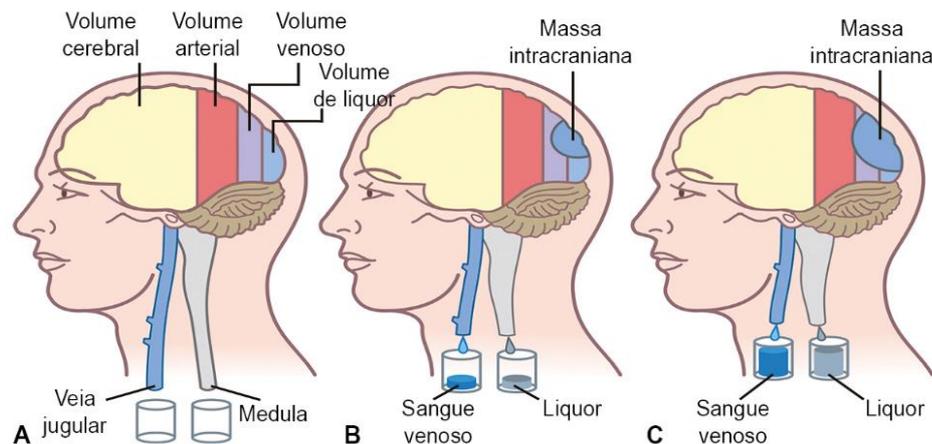
**Fonte:** Adaptado de MELHEM S, SHUTTER L, KAYNAR A. 2014. Legenda:  $\Delta V$ : variação de volume;  $\Delta P$ : variação de pressão; mmHg: milímetro de mercúrio.

A amplitude da elevação da PIC em relação ao aumento de volume intracraniano é determinada pela complacência ou compressibilidade do conteúdo intracraniano. Quando a complacência é baixa, o conteúdo é pouco compressível e a PIC irá se elevar bastante mesmo que com pequenos aumentos de volume. Conseqüentemente, haverá uma maior variação de pressão para uma dada mudança de volume. A complacência também afeta a elastância ou a distensibilidade da parede dos ventrículos. Quando a elastância é reduzida, a distensibilidade da parede dos ventrículos é reduzida e, portanto, mais rígida (HARARY M., *et al.* 2018).

Em condições não fisiológicas, a PIC também pode aumentar em a adição de um quarto componente, como uma massa neoplásica, hemorragia intracraniana ou edema cerebral que, a depender da magnitude, podem ir além da capacidade compensatória, diminuindo o volume de outro componente, o que pode gerar prejuízos funcionais ao sistema nervoso central e do organismo como um todo – Figura 3. (WILSON M.H., 2016).

Cabe a ressalva de que nem sempre a variação na PIC será patológica, há algumas mudanças na média desta pressão que são esperadas em condições fisiológicas e regulares, incluindo mudanças no decúbito, atividade cerebral, função cardiovascular, função respiratória e tônus adrenérgico (HARARY M., *et al.* 2018).

**Figura 3-** Dinâmica de conteúdos intracranianos



**Fonte:** <https://clinicalgate.com/intracranial-hypertension>. 2021.

De posse desses conceitos e, para fins organizacionais, separamos os principais influenciadores da PIC em grupos de variáveis:

- **Variáveis hemodinâmicas:** fluxo sanguíneo cerebral (FSC), pressão arterial média (PAM), resistência vascular cerebral (RVC), pressão venosa central (PVC);
- **Variáveis hidrodinâmicas:** circulação e dinâmica do líquido;
- **Variáveis metabólicas:** pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ); temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) e taxa de consumo de oxigênio pelo tecido cerebral (ou a denominação em inglês: *cerebral metabolic rate of oxygen consumption* -  $\text{CMRO}_2$ ). A seguir detalharemos essas variáveis e abordaremos a relação entre elas e a PIC. (GUILD S.J., SAXENA U.A., *et. al.* 2018)

### 3.2 Hemodinâmica intracraniana: regulação do fluxo sanguíneo cerebral, auto-regulação cerebral e implicações na PIC

Diversos parâmetros hemodinâmicos participam diretamente da neurofisiologia e são utilizados para o entendimento e monitoramento da atividade cerebral, podendo influenciar na tomada de decisões terapêuticas (GRUENBAUM, B.F. *et. al.*, 2019).

O montante de sangue que circula no cérebro em um determinado espaço de tempo é definido como o FSC, e está diretamente relacionado à atividade cerebral. O FSC está ligado à integridade das células bem como à manutenção de um metabolismo adequado. A pressão de perfusão cerebral (PPC) é o gradiente de

pressão que possibilita a circulação sanguínea encefálica. Chamamos de resistência vascular cerebral (RVC) a resistência exercida pelos vasos contra a saída de sangue em direção aos tecidos, a pressão arterial média (PAM) é a pressão sanguínea média existente nas artérias e a pressão venosa (PV) é a pressão no interior das veias (CHEN, H. et. al., 2019).

A PPC normal é de cerca de 80mmHg, mas quando reduzida abaixo de 50-60 mmHg aparecem sinais evidentes de isquemia e atividade elétrica reduzida. Existem alguns estudos em pacientes com trauma craniocéfálico (TCE) que mostram um aumento da mortalidade ou de sequelas neurológicas quando a PPC cai abaixo de 60 mmHg. A monitoração da saturação do bulbo jugular ( $SjO_2$ ) pode ser usada para avaliar a adequação do FSC. A  $SjO_2$  é a saturação venosa do sangue que deixa o cérebro na base do crânio e sua variação normal é entre 55-75%. Se o FSC está diminuído abaixo de um nível crítico, o sangue venoso que deixa o cérebro irá demonstrar também uma diminuição na  $SjO_2$ . Mais especificamente, quando a PPC é inadequada para o consumo de oxigênio cerebral, a  $SjO_2$  se reduz demonstrando uma maior extração em relação à oferta de oxigênio pelo cérebro (BOTHWELL *et al.*, 2019).

Condições associadas com PIC elevada podem estar associadas à redução da PPC. Isto pode resultar em isquemia cerebral focal ou global. Por outro lado, elevação excessiva da PPC pode levar a encefalopatia hipertensiva e edema cerebral, devido à disfunção do auto-regulação cerebral, principalmente se a PPC se elevar acima de 120-140 mmHg. Níveis maiores de PPC podem ser tolerados nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica crônica. As reduções focais ou globais do FSC são responsáveis por muitas das manifestações clínicas de PIC elevada (NEEDHAM E, 2017).

O sistema vascular intracraniano pode ser dividido funcionalmente em setores de acordo com a principal atividade, a citar: sistema de depósito, de trocas, de resistência e de condução. O setor vascular de depósito ou reservatório é constituído por vênulas e veias que compreendem um sistema de baixa pressão e grande volume, através dos quais ocorre o retorno do sangue ao coração por gradiente pressórico (KAWOOS U., *et. al.* 2015). O sistema de trocas é constituído pelos capilares, onde ocorrem as trocas de nutrientes, gases e metabólitos. Os capilares representam uma resistência considerável ao FSC uma vez que seu diâmetro é menor que o diâmetro da hemácia, o que exige uma deformação desta

para atravessá-lo. O setor que faz resistência é formado por arteríolas, metarteríolas e canais pré-capilares. A microcirculação cerebral tem a capacidade de vasomotricidade pois as arteríolas podem dilatar ou restringir rapidamente, e por isto desempenham um importante papel na auto-regulação cerebral. As metarteríolas e os canais pré-capilares contêm os esfíncteres pré-capilares, responsáveis pela regulação do fluxo de sangue para o leito capilar. O setor chamado de condução é formado pelas grandes artérias e pelas artérias superficiais do cérebro, que são angiograficamente identificáveis, sendo estas responsáveis pela maior parte da nutrição e funcionando como parte da resistência vascular cerebral (MOUNT C.A., M DAS J., 2020).

O FSC mantém uma relação diretamente proporcional à PPC e inversamente proporcional à RVC. A PPC é igual à PAM menos a PV. Em condições normais o FSC é determinado pela PPC e pela RVC (Equação 1), sendo a RVC determinada pelo diâmetro das artérias intracranianas bem como pela viscosidade do sangue (NEEDHAM E, 2017).

$$FSC = PPC/RVC \quad (1)$$

A PPC pode ser calculada pela subtração da PAM ao valor da PV, como a mensuração da pressão nos seios venosos intracranianos é uma atividade complexa e arriscada e esta pressão está fisiologicamente em paralelo à PIC, considera-se a PPC como sendo a diferença entre PAM e PIC, gerando as seguintes equações:

$$PPC = PAM - PV \quad (2)$$

$$PPC = PAM - PIC \quad (3)$$

O FSC é mantido e regulado pelas variáveis presentes na lei de Poiseuille, a qual relaciona o fluxo fisiológico com as variáveis do sistema cerebrovascular:

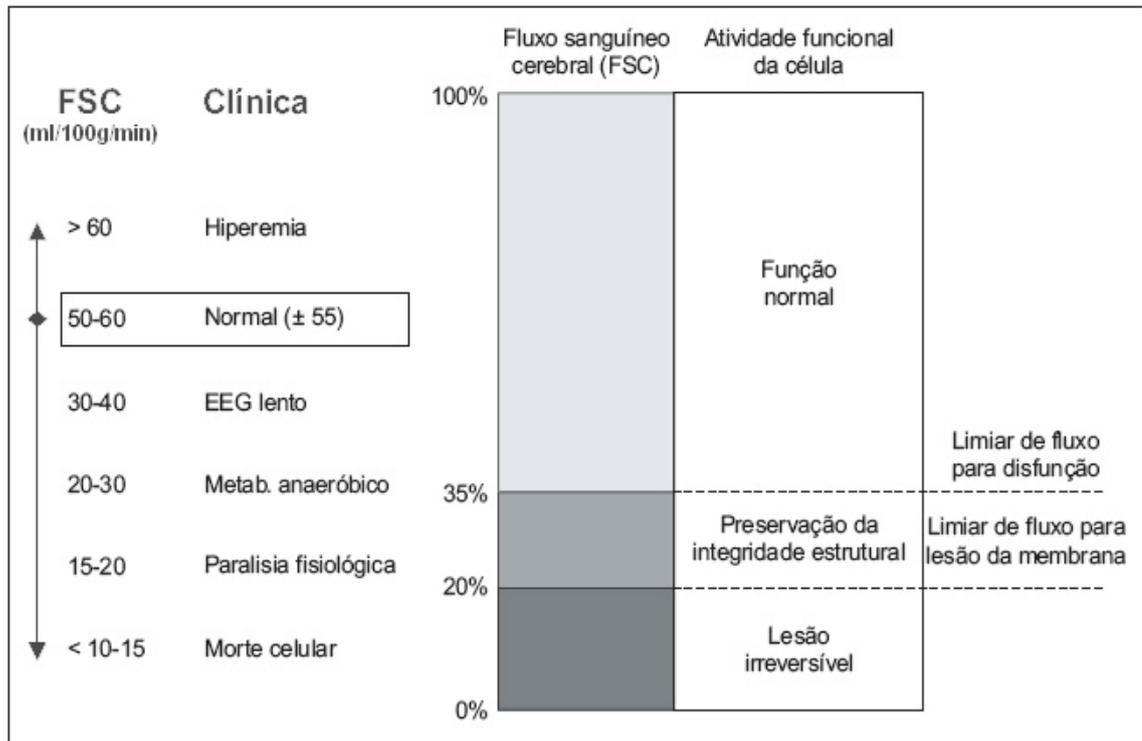
$$Q = \Delta P \pi r^4 / 8 \lambda \eta \quad (4)$$

Dessa forma, o FSC ou  $Q$  é diretamente proporcional ao gradiente de pressão ( $\Delta P$  ou PPC) e à quarta potência do raio dos vasos de resistência ( $r^4$ ), e

inversamente proporcional ao comprimento da árvore vascular ( $\lambda$ ) e à viscosidade do sangue ( $\eta$ ). A viscosidade é primariamente afetada pelo hematócrito. Uma boa oferta de oxigênio (equilíbrio entre conteúdo arterial de oxigênio e uma adequada demanda de fluxo) parece ocorrer com um hematócrito entre 30 a 34%. Quando a resistência e o hematócrito estão estáveis, a PPC é o estímulo primário para as alterações de auto-regulação, mediada principalmente pelos vasos de resistência (KIRKMAN M.A., SMITH M., 2014).

O FSC é mantido num nível relativamente constante, mesmo frente às flutuações na PAM, pelo mecanismo chamado de auto-regulação. Este é um mecanismo vascular fisiológico em que há vasoconstrição e vasodilatação. Uma queda da PPC é compensada com vasodilatação, assim como uma elevação da PPC é compensada por vasoconstrição, dentro de limites que chamamos de faixa de auto-regulação. Estes ajustes são regulados principalmente pela demanda metabólica, pela inervação simpática e parassimpática e pela concentração de algumas substâncias como adenosina, óxido nítrico,  $\text{PaO}_2$  e  $\text{PaCO}_2$ . (CHANGA A.R., CZEISLER B.M., LORD A.S., 2019).

O FSC fisiológico está na faixa 50 - 55ml / 100g de tecido cerebral / minuto, podendo haver variações desta normalidade mediante um acoplamento metabólico regional. Reduções gradativas do FSC geram disfunções neurológicas progressivas e relacionadas com a região cerebral afetada (MELHEM S., SHUTTER L., KAYNAR A., 2014). A partir de um FSC de 30ml / 100g de tecido cerebral / min ocorrem alterações no eletroencefalograma (EEG) até que cessa a atividade elétrica cerebral ao FSC de 20ml/ 100g de tecido cerebral/ min. Penumbra isquêmica é definida como células eletricamente quiescentes com homeostase iônica preservada. A penumbra isquêmica apresenta limiares de fluxo entre 20ml/ 100g de tecido cerebral / min e 10ml/ 100g/ min. Fluxos inferiores a 10ml/ 100g de tecido cerebral/ min geram falência da bomba de sódio e potássio e lesão celular irreversível - Figura 4 (ARMSTEAD W.M., 2016).

**Figura 4-** Relação entre Fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e eventos clínicos/ atividade neuronal

Fonte: Adaptado de Markus H.S. 2004.

O controle miogênico do FSC também denominado de reatividade pressórica cerebrovascular é a capacidade da musculatura lisa vascular em reagir às variações da pressão transmural. Pode ser determinada observando a resposta dos vasos às variações da PIC e da PAM (HLADKY S.B., BARRAND M.A., 2014).

O controle metabólico por sua vez é mediado por agentes químicos (mensageiros) envolvidos na interação elétrica ou bioquímica entre astrócitos, células endoteliais e musculares lisas. Os componentes denominados “mensageiros” podem determinar vasodilatação: íons hidrogênio, adenosina, prostaciclina, espécies reativas de oxigênio (NADH, NADPH, Xantina Oxidase), monóxido de carbono, óxido nítrico; ou vasoconstricção: endotelina (ET1), espécies reativas de oxigênio - Proteína C Kinase (CHATZIPANTELI K.; ALONSO O.F., *et al.*, 2000).

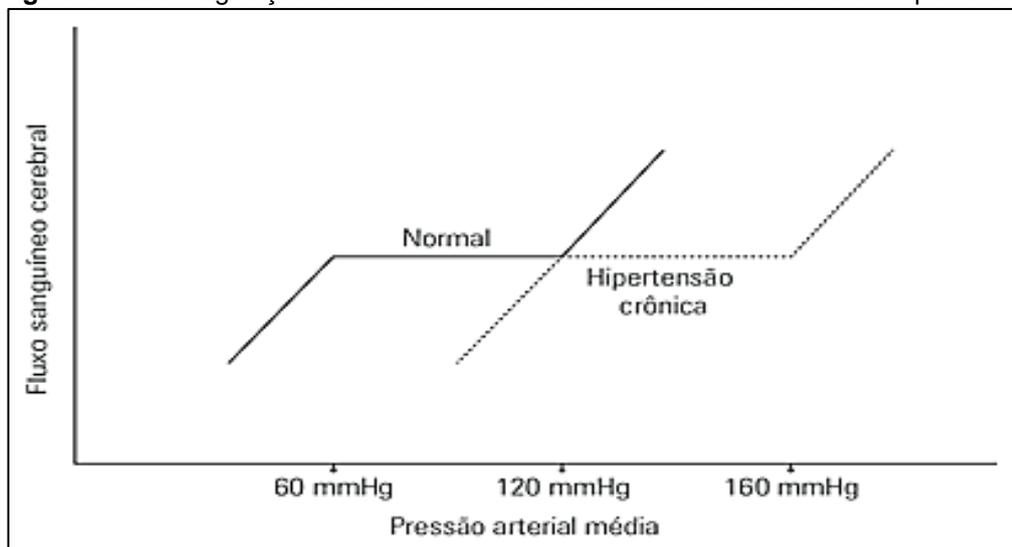
O controle neurogênico é determinado pela inervação vascular cerebral, também chamada de *vasa nervorum*. Quanto menor o calibre vascular, menor a quantidade de fibras nervosas (LIBRIZZI L., *et al.*, 2018).

O mecanismo de auto-regulação desempenha um importante papel protetor tanto contra hipóxia trazida na baixa pressão de perfusão, quanto contra o risco de edema cerebral com pressão arterial mais elevada. O cérebro normal tem

vários mecanismos para regular pressão e volume sanguíneos. O propósito desses mecanismos é manter um FSC contínuo e fornecimento de oxigênio adequado, apesar das mudanças na PAM, PPC e taxas metabólicas do encéfalo. O mecanismo principal é a mudança na RVC por meio de vasoconstrição ou dilatação que são ajustados usando muitos mediadores diferentes. A reatividade ao aumento ou à diminuição da PPC é um dos sistemas críticos na autorregulação cerebral e permite resposta do músculo liso dos vasos às mudanças na PAM (STEFFENSEN A.B, *et al.* 2018).

Em condições fisiológicas, um aumento na pressão arterial sistêmica causa uma vasoconstrição compensatória levando a um aumento da RVC, mantendo assim a constância no FSC. A microvasculatura cerebral então reage à pressão hidrostática e regula o tônus vascular para manter um FSC constante, fenômeno que ocorre entre valores de PAM indo de 60 a 160 mmHg. Fora desses limites há evidências que os mecanismos são exauridos, há uma quebra da barreira hematoencefálica levando o FSC ser dependente direto da pressão arterial sistêmica, resultando em uma condição crítica para o cérebro (KINOSHITA K., 2016). Em pacientes com acometimentos neurológicos há o que chamamos de deslocamento da curva de autorregulação para a direita, nesse processo evidenciamos que pequenas mudanças na PAM podem ocasionar variações graves no FSC resultando em condições prejudiciais e até irreversíveis, como hipoperfusão (isquemia cerebral) ou hiperperfusão (também chamada de hiperemia). Esse cenário pode levar a um aumento irreversível e catastrófico da PIC - Figura 5 (MARKUS H. S., 2004).

**Figura 5-** Autor regulação cerebral em indivíduos sem comorbidades e em hipertensos



**Fonte:** Adaptado de Markus H.S. 2004.

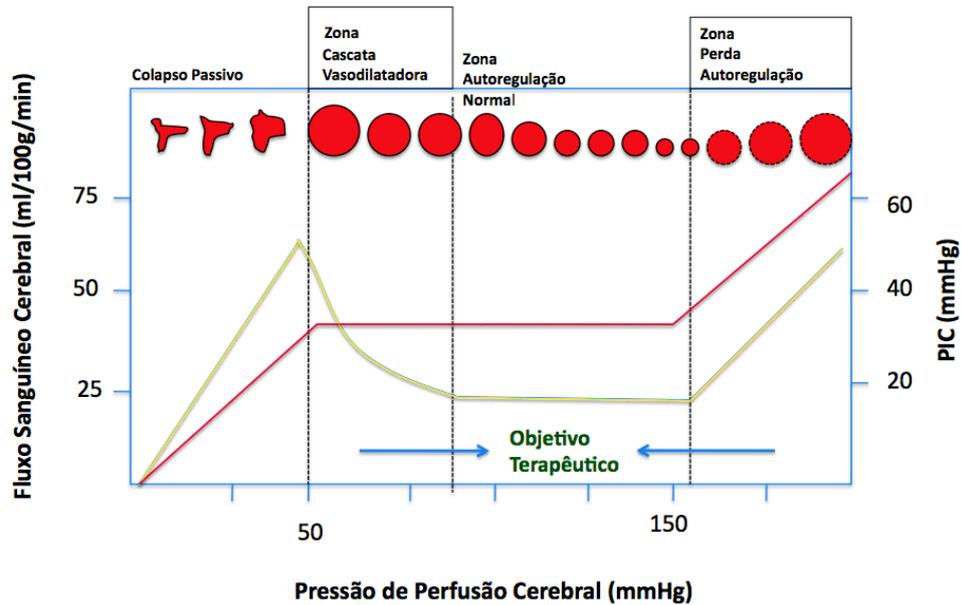
Reduções no FSC abaixo do limite da autorregulação ocasionam hipoperfusão cerebral. Na tentativa de compensar isso, o coeficiente de extração de oxigênio do sangue aumenta e há uma vasodilatação intracraniana. Sintomas clínicos de interrupção funcional não são observados até que a redução na PPC exceda a capacidade do aumento na extração de oxigênio para satisfazer as demandas metabólicas do tecido cerebral. Se tivermos um aumento expressivo da PAM chegando esta a ultrapassar o limite superior de autorregulação, arteríolas e leito arterial cérebro não podem sustentar a vasoconstrição protetora (CAPIZZI A, *et. al.* 2020).

Aumentos adicionais na PPC resultam em dilatação ao longo de todo o comprimento das arteríolas e o FSC aumenta passivamente. Isso é acompanhado por danos para o endotélio cerebrovascular e rompimento da barreira hematoencefálica. Em decorrência desta ruptura há extravasamento de proteínas plasmáticas através da parede do vaso resultando em edema cerebral. Esses eventos são importantes em cenários clínicos como na encefalopatia hipertensiva. Os limites superior e inferior da autorregulação não são fixos, há variações dependendo de estímulos fisiológicos e estados de doença. A ativação do sistema nervoso simpático, por exemplo, resulta em deslocamento para cima de ambos os limites inferior e superior, mecanismo que demonstra uma resposta protetora uma vez que as elevações agudas da pressão arterial são geralmente acompanhadas por ativação simpática. O platô autorregulatório é deslocado para valores mais altos em pacientes com hipertensão arterial crônica. Esta resposta protetora pode ter efeitos deletérios se a pressão arterial for excessivamente reduzida, levando a sintomas de isquemia mesmo em níveis considerados satisfatórios de pressão arterial (ZHANG X., *et. al.* 2017).

A vasodilatação cerebral pode ser resultado de uma diminuição da PAM, levando a um aumento do VSC e da PIC de forma compensatória a hipotensão. Se a PAM permanecer baixa, a PPC cairá ainda mais, acelerando a cascata de vasodilatação até o seu limite máximo. Esta cascata também pode ser iniciada por hipoxemia, desidratação ou hipercapnia (STEFFENSEN A.B, *et al.* 2018).

Por outro lado, um aumento na PAM poderia estimular a cascata de vasoconstrição cerebral que compensatoriamente leva a uma queda no VSC e uma queda subsequente na PIC. Esse mecanismo compensatório pode ser estrategicamente útil para TCE graves, uma vez que há aumento do tônus simpático e aumento da PAM, o que ativaria a cascata de vasoconstrição – Figura 6 (DE ROSE, J.A, *et.al.* 2004).

**Figura 6-** Demonstração dos eventos vasculares conforme pressão de perfusão cerebral e PIC



Fonte: Adaptado de De Rose as, MayeasSA. 2004.

### 3.3 Fisiologia líquórica

O LCR ocupa 10% do interior da caixa craniana, considerando todo o sistema nervoso corresponde em média a 150ml. O LCR é produzido principalmente nos plexos coróides dos ventrículos cerebrais, a uma taxa que varia entre 0,3 e 4ml/ min. Há também, em menor quantidade (aproximadamente 30%), a produção do líquido através da transudação de líquido pelo epêndima. A reabsorção do LCR ocorre principalmente em estruturas existentes na membrana aracnóide, chamadas de vilosidades aracnóides. É um sistema de drenagem passivo e unidirecional, controlado através do aumento da pressão líquórica no interior do espaço subaracnóides (MILLER M.E.; SUAREZ J.I; 2004).

Após a produção nos ventrículos laterais, o LCR circula através dos forames de Monro para o terceiro ventrículo e daí para o quarto ventrículo, através do aqueduto cerebral. Do quarto ventrículo, o LCR sai pelos forames de Luschka e Magendie e alcança as cisternas basais. Por via anterior, através das cisternas anteriores do tronco cerebral, alcança a convexidade do cérebro passar pela base dos lobos frontais e temporais. Por via posterior, o LCR que sai do quarto ventrículo circula pelas cisternas magna, supracerebelares, ambiens e cisternas do corpo caloso, atingindo a convexidade cerebral. Além disso, o LCR circula ao redor da medula no canal raquidiano, em um movimento de entrada e saída na caixa craniana (KILLER, H. E. *et al.* 2007).

A elevação da produção de LCR não parece, isoladamente, capaz de provocar hidrocefalia e HIC, porque, teoricamente, todo LCR produzido pode ser reabsorvido. Nos casos de neoplasia como os papilomas do plexo coróide, em que há aumento da produção de LCR, a hidrocefalia pode ser causada por outros fatores, tais como hemorragias repetidas no espaço subaracnóideo, que podem levar a um déficit na absorção liquórica (LUNDBERG et al., 1974). Portanto, as alterações da circulação liquórica que podem levar à hidrocefalia e HIC são aquelas que ocasionam obstrução da circulação do líquido em qualquer ponto da via e aquelas que causam dificuldade na reabsorção do LCR (LEN, T. K.; NEARY, J.; 2011).

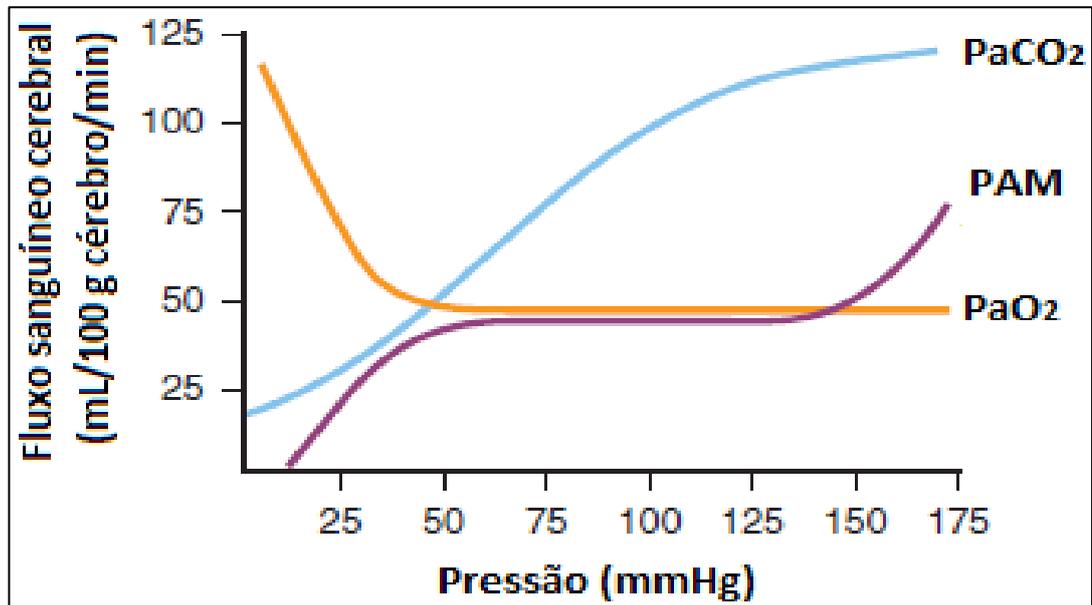
### **3.4 Fisiologia metabólica intracraniana**

#### *3.4.1 Reatividade ao dióxido de carbono, CO<sub>2</sub>*

A vasculatura cerebral é extremamente sensível às mudanças na pressão parcial de CO<sub>2</sub>, um fenômeno conhecido como reatividade ao CO<sub>2</sub>. Com a hiperventilação e hipocapnia resultante resultará em vasoconstrição cerebral e conseqüentemente o FSC diminui, enquanto com hipercapnia o inverso ocorre – Figura 7 (LEE KR, HOFF JT., 1996).

O efeito pode ser produzido com um aumento ou diminuição no FSC de aproximadamente 4% para uma mudança correspondente na PaCO<sub>2</sub> de 1 mmHg. Autoregulação é fundamentalmente diferente da reatividade do CO<sub>2</sub>. Na autoregulação metabólica e de pressão, diâmetro do vaso muda em decorrência de respostas compensatórias para manter um FSC constante. Na reatividade ao CO<sub>2</sub>, as mudanças de diâmetro vascular são primárias e não dependem das necessidades metabólicas (SMITH; AMIN-HANJANI, 2020).

**Figura 7-** Comparação da resposta do fluxo sanguíneo cerebral com as variações de pressão arterial média (PAM), pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) e pressão parcial de gás carbônico (PaCO<sub>2</sub>)



**Fonte:** Adaptado de LEE KR, HOFF JT. 1996. Legenda: pressão arterial média (PAM), pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) e pressão parcial de gás carbônico (PaCO<sub>2</sub>).

O efeito de vasodilatação ou vasoconstrição parece ser mediado pela concentração do hidrogênio (H<sup>+</sup>) na parede das arteríolas cerebrais. Portanto, a vasoconstrição hipocápnica aguda dura apenas algumas horas. Quando a hipocapnia é mantida por mais tempo, existe uma gradual correção do pH sérico e um retorno do FSC aos valores normais. Se a PaCO<sub>2</sub> retornar agudamente aos valores fisiológicos após algumas horas, isso poderá levar a hiperemia cerebral e aumento da PIC (STEFFENSEN A.B., *et al.*2018).

#### 3.4.2 Pressão parcial de oxigênio e o metabolismo cerebral

Vários fatores que influenciam a tensão de oxigênio do cérebro (PbtO<sub>2</sub>). Em condições fisiológicas, a PbtO<sub>2</sub> tem uma relação estreita a PaO<sub>2</sub>. Reduções de PaO<sub>2</sub> pode alterar o FSC para compensar entrega reduzida de oxigênio. Isso pode depender também em parte de concentração de hemoglobina entre outros fatores. Uma PaO<sub>2</sub> inferior a 65mmHg compromete a capacidade de realizar tarefas complexas em humanos (LEE KR, HOFF JT., 1996). Uma queda na PaO<sub>2</sub>

abaixo de 50 mmHg gera uma rápida elevação do FSC e no volume de sangue intracraniano por vasodilatação. Há uma sequência de eventos nas quais primeiramente a vasodilatação leva à hiperemia e facilita a formação de edema cerebral tanto em áreas com lesão quanto em regiões normais. Após um período, o aumento no FSC e no volume cerebral eleva a PIC e pode diminuir significativamente a PPC, causando isquemia cerebral global e lesão neuronal secundária. Altos níveis de PaO<sub>2</sub>, usualmente acima de 300 mmHg, podem gerar vasoconstrição e se mantida por longos períodos também geram lesões neuronais (ZHANG X., *et. al.* 2017).

### **3.5 Hipertensão intracraniana**

A HIC caracteriza emergência médica e deve ser diagnosticada e tratada o mais o rapidamente possível. A elevação da PIC é uma complicação potencialmente devastadora. Ela pode estar associada a várias etiologias e frequentemente complica o TCE, tumores do sistema nervoso central, hidrocefalia, encefalopatia hepática, hemorragia ou infarto cerebral (ULLMAN J.S, 2011).

O sucesso na abordagem da HIC requer o seu pronto reconhecimento, o uso correto da monitoração, o tratamento objetivando a redução da PIC e a correção da causa subjacente (STEFFENSEN A.B, *et al.* 2018).

A elevação nos níveis de PIC pode causar injúria no parênquima cerebral através de dois mecanismos principais: diminuição da PPC e do FSC, causando isquemia e necrose tecidual; e herniações do parênquima cerebral, acarretando injúria mecânica direta e isquemia ou hemorragia por distorção vascular. Valores considerados fisiológicos para a PIC estão entre 5 e 15 mmHg. Em pacientes neurocríticos, valores acima de 20mmHg são considerados lesivos e já determinam medidas terapêuticas para sua redução (BOR-SENG-SHU *et al.*, 2012).

### **3.6 Ensino e simulação**

O acoplamento de diferentes estratégias de ensino na saúde que articulem teoria-prática tem sido apontada como um mecanismo eficaz no ensino superior, capaz de formar profissionais mais críticos, reflexivos e preparados para a atuação

profissional, providos com a maturidade esperada pela sociedade e pelo mercado de trabalho (MARTINS J.C.A, *et.al.*, 2011).

A simulação é considerada um método efetivo e inovador que amplia as relações entre a teoria e a prática do corpo discente em ambiente seguro, oferecendo melhores oportunidades de aprendizagem e treinamento, contribuindo para a formação profissional. A última etapa da simulação permite uma discussão reflexiva sobre a situação ocorrida, da aprendizagem e das decisões tomadas, estimulando o pensamento crítico e reflexivo do estudante, consolidando os saberes (WEINER G.M. *et.al.*, 2011).

A simulação na educação dos profissionais de saúde dá aos discentes a oportunidade de desenvolverem habilidades variadas e competências necessárias em ambiente controlado e protegido. Permite erros e crescimento profissional, sem arriscar a segurança do paciente (NEGRI E.C., *et. al.*, 2017).

O papel principal da simulação como ferramenta de ensino é promover experiências que reproduzam a realidade com o máximo de fidelidade possível. Nesse panorama, destaca-se a simulação virtual, que quebra obstáculos como a distância e promove abrangência de informação em alta escala, permitindo que um número maior de profissionais tenha um treinamento qualificado, prático e eficaz (SILVA, J.L.G *et al.*, 2018).

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo do tipo aplicado em produção tecnológica cujo objetivo principal foi a criação de um software que simula o comportamento dinâmico da PIC em relação a diferentes parâmetros fisiológicos. A visão didática dos fatores que influenciam diretamente os níveis de PIC demonstra de forma prática que a regulação do compartimento intracraniano está intrinsecamente ligada à manutenção de vários fatores simultaneamente. A simulação dessas relações permite a composição de situações rotineiras em centros de terapia intensiva e emergências. Visualizando-se esses panoramas e as inter-relações entre essas variáveis o profissional de saúde tem oportunidade de compreender melhor como estas se aplicam no manejo e condutas de pacientes neurocríticos.

A pesquisa aplicada é definida por Santos e Parra Filho (1998) como aquela que se direciona ao desenvolvimento de novos produtos ou ao crescimento da eficiência dos produtos já existentes. Bogdan e Biklen (1997) enfatizam, que a pesquisa aplicada indica o desenvolvimento de estudos que possam ser utilizados para tomada de decisões práticas, na melhoria de programas ou em sua implementação.

### **4.2 Composição da equipe pluridisciplinar e interações realizadas**

A equipe de desenvolvimento foi construída com base na interdisciplinaridade. Esta é composta pelo autor do trabalho, orientador-coordenador, dois co-orientadores, além de dois analistas-desenvolvedores em tecnologia da informação (TI). O autor do estudo tem formação em Neurocirurgia, executou as atividades de revisão de literatura, análise, desenho e prototipação do produto, os desenvolvedores em TI foram responsáveis pela prototipação, codificação e construção do software, o orientador-coordenador possui formação em Pneumologia e Medicina Intensiva, desempenhou os papéis de administração, definição e retificação do escopo e protótipo do software, os co-orientadores, possuem formação

em Neurocirurgia e vasta experiência em manejo de pacientes neurocríticos atuaram na consultoria técnica, definição de requisitos do software e retificação de eventuais inconsistências no protótipo criado – Quadro 2.

**Quadro 2-** Equipe de desenvolvimento do software XNeuro

<b>Nome</b>	<b>Função</b>	<b>Formação</b>
Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda	Orientador-coordenador	Pneumologista / Doutor em Medicina
Prof. Dr. Carlos Eduardo Barros Jucá	Coorientador	Neurocirurgião / Doutor em Neurocirurgia
Prof. Ms. Carlos Vinicius Mota de Melo	Coorientador	Neurocirurgião / Mestre em Neurocirurgia
Prof. Dr. Pablo Carvalho de Sousa Nascimento	Desenvolvedor	Doutor em Computação
Bruno de Oliveira Pontes	Desenvolvedor	Analista de sistemas
Luiz Anderson Bevilaqua Bandeira	Autor/ Mestrando	Neurocirurgião

**Fonte:** A autoria própria (2020).

### 4.3 Desenvolvimento do software

O planejamento e construção do software proposto neste estudo baseou-se em passos metodológicos de engenharia de software idealizada por Pressman, sendo essas etapas fundamentadas ao ciclo de vida de desenvolvimento de sistemas (PRESSMAN, 2011). Tal modelo tem como primeiro passo o delineamento do projeto, inicialmente estruturado por meio da comunicação com o usuário final, em seguida, é feita a análise do risco e da real necessidade da criação do produto, para iniciar a etapa de engenharia (modelagem e construção de protótipo). Concluída a fase de modelagem e construção, o material produzido é encaminhado para ser verificado pela equipe de análise (orientadores e autor) e segue novamente em direção às etapas de planejamento para se ter a retificação de eventuais inconsistências para, então, reiniciar o ciclo (Figura 8).

Com a meta principal de executar o processo para desenvolvimento de um *software* dentro do modelo de prototipação citado e para melhor adequação à realidade local optamos por criar e seguir um percurso metodológico específico para esse estudo, composto por cinco etapas, a saber: planejamento e definição de requisitos, definição do escopo, criação de protótipo, criação do *software*, e implementação do *software*.

**Figura 8-** Esquema de prototipação de software



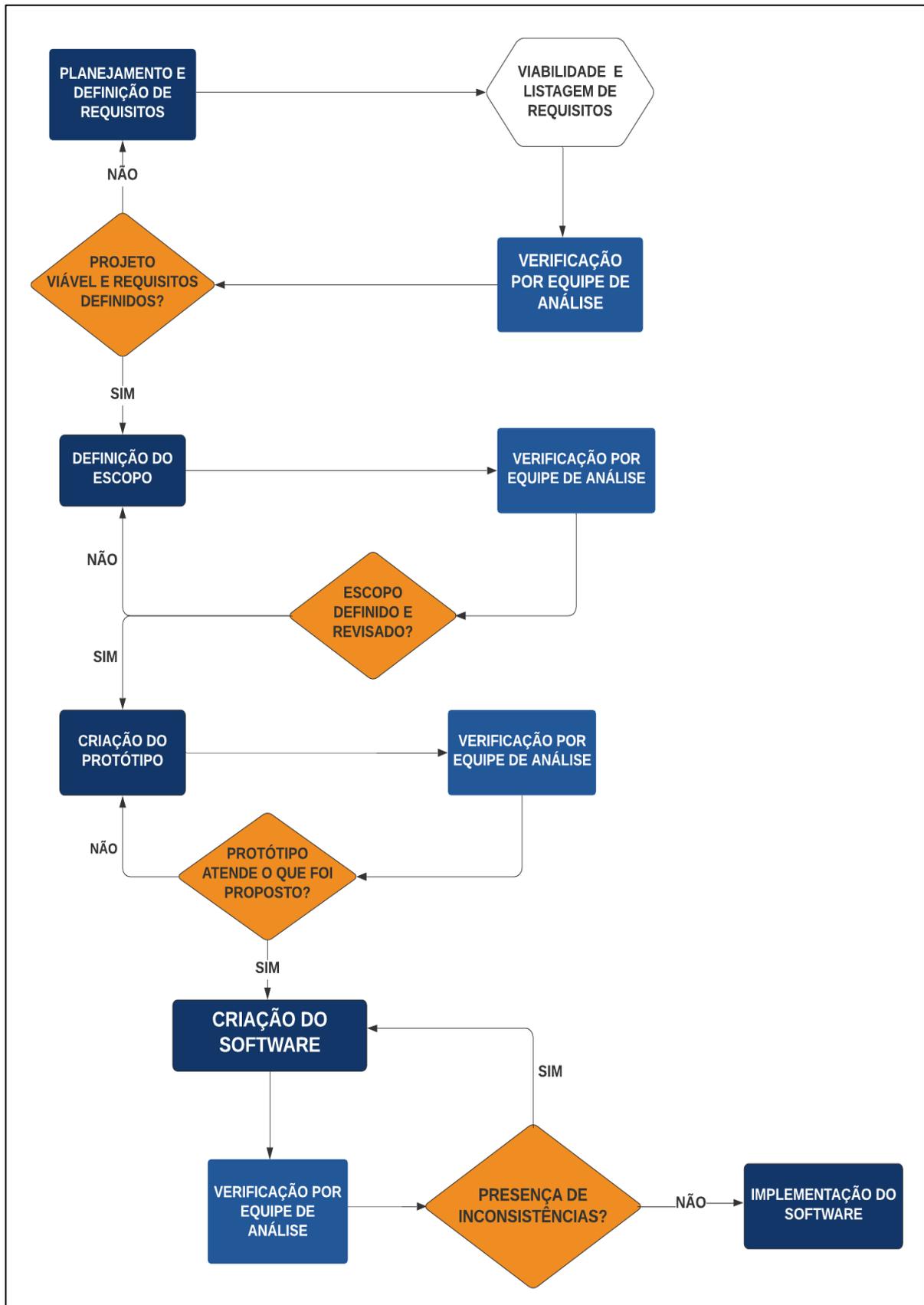
Fonte: PRESSMAN, R S. 2011.

Para facilitar a comunicação entre as equipes e padronizar a linguagem utilizada na criação do programa desenvolveu-se um diagrama UML (Unified Modeling Language - Linguagem Unificada de Modelagem) – Figura 9. O diagrama foi desenvolvido com auxílio do JUDE® System Design Tool (ferramenta de modelagem para sistema que suporta UML, diagrama entidade relacionamento, Flowchart, Mini-Mapas e Diagrama de dados).

Em paralelo a fase de planejamento, foi feita extensa revisão de literatura para que tivéssemos bases teóricas e conceituais acerca da dinâmica intracraniana, bem como a representação desta através de modelos matemáticos computacionais. Neste tempo, levantamos fórmulas, gráficos e protótipos computacionais que versavam acerca da fisiologia intracraniana.

Como forma integrativa e facilitadora do processo de criação, tomamos como alicerce e inspiração, a plataforma Xlung®, uma vez que esta oferece uma ampla variedade de cenários simulados em ventilação mecânica, processo fundamental à

**Figura 9-** Fluxograma de desenvolvimento do software XNeuro



Fonte: Própria autoria (2020).

formação de profissionais de saúde especializados em emergências e terapia intensiva (HOLANDA M.A., *et.al.*, 2012). Tal plataforma já é consolidada e, como tal, passou pelo rigor necessário à construção de um software de qualidade. Além da eficácia e impacto positivo como ferramenta de aprendizado, a Xlung<sup>®</sup> versa sobre simulações em ventilação mecânica, trazendo parâmetros ventilatórios e variáveis fisiológicas que são essenciais também à homeostase intracraniana e funcionam como influenciadores diretos dos níveis de PIC e FSC (HOLANDA M.A., *et.al.*, 2014).

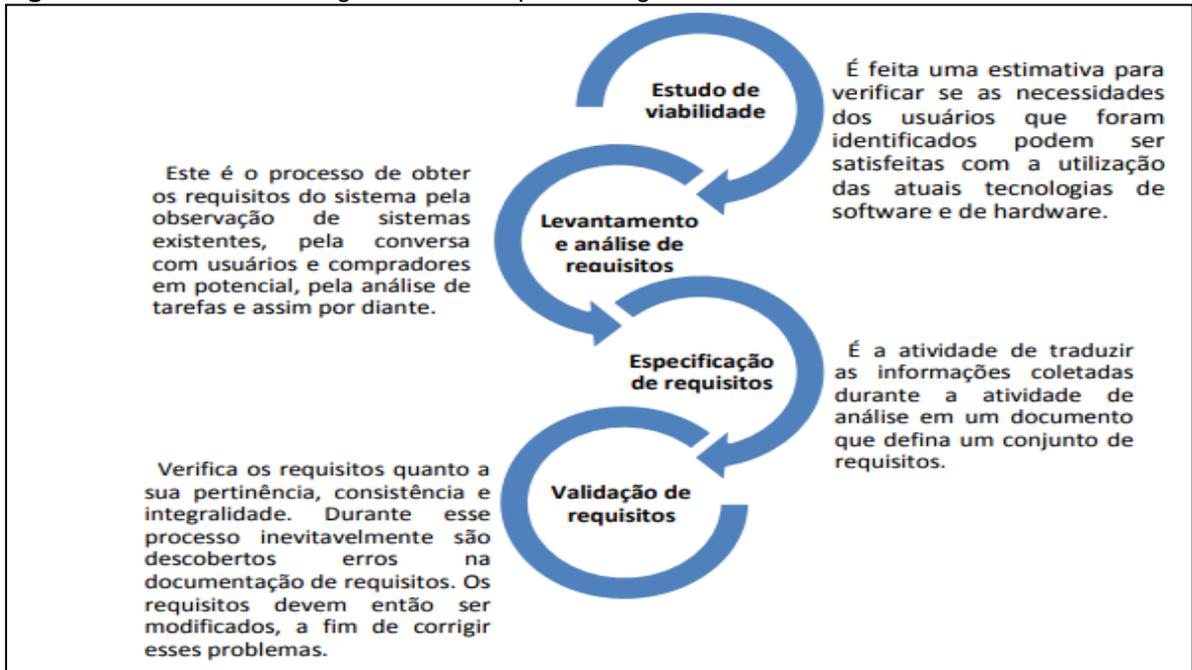
No projeto XNeuro assim como no projeto mãe, XLUNG<sup>®</sup>, utilizou-se o método SOLID que tem se popularizado como um conjunto de boas práticas utilizadas em um projeto de desenvolvimento de software. O SOLID toma por base cinco princípios que se empregados da forma correta resultarão em um software de qualidade e de fácil manutenção (MARTIN, *et al.*, 2011).

Após planejamento e revisão de literatura, os requisitos necessários ao software foram definidos (Quadro 3). Esta fase foi regida segundo princípios de Engenharia de Requisitos que promove o levantamento das especificações do software. De acordo com Sommerville (2004), a especificação de software é uma atividade que:

[...] destina-se a estabelecer quais funções são requeridas pelo sistema e as restrições sobre a operação e o desenvolvimento do sistema. Essa atividade, atualmente, é frequentemente chamada de engenharia de requisitos; ela é um estágio particularmente importante do processo de desenvolvimento de software, uma vez que erros nesse estágio inevitavelmente produzem problemas posteriores no projeto e na implementação do sistema. (SOMMERVILLE, 2004, p. 46).

A utilização da engenharia de requisitos possibilitou-nos listar as especificações do software sendo observadas as atividades propostas e os processos executados para cumprir cada fase que, segundo Sommerville (2004), dentro de todo o fluxo existe uma série de atividades genéricas comuns a todos os processos, a citar: especificação, análise, validação e gerenciamento de requisitos. A Figura 10 apresenta a diagramação do processo dessa engenharia segundo a autora.

**Figura 10-** Atividades da engenharia de requisitos segundo Sommerville



Fonte: SOMMERVILLE, I. 2004.

Após a definição dos passos a serem cumpridos até o produto final, definição de requisitos e divisão de atividades a serem executadas por cada membro da equipe, elaboramos o escopo (Apêndice I), que é um guia acerca das funções do software. No escopo, são descritas todas as atividades que o software deve realizar, essa ferramenta serve para facilitar a compreensão das ações na estruturação da programação, bem como auxiliar no processo de orientação em fases futuras, a exemplo da avaliação da qualidade em uso.

**Quadro 3-** Requisitos do software XNeuro.

Requisitos Funcionais	Requisitos não funcionais
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permitir a simulação dos níveis se PIC de acordo com a inserção de valores de parâmetros fisiológicos como PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperatura, PAM.</li> <li>- Permitir a visualização gráfica dos parâmetros alterados pelo usuário e os calculados pelo software em uma interface intuitiva, dinâmica e didática.</li> <li>- Ser utilizável em versão on-line.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confiabilidade</li> <li>- Usabilidade</li> <li>- Interatividade</li> <li>- Portabilidade</li> <li>- Integridade</li> <li>- Segurança</li> <li>- Qualidade</li> <li>- Estabilidade</li> </ul>

Fonte: Própria autoria (2020).

Após definirmos os requisitos fez-se necessário apresentar a ideia do modelo à equipe de TI e dar direcionamentos sobre o tema controle de pressão intracraniana, fornecendo-lhes subsídios para começarem a pensar em como atender aos requisitos necessários do modelo. As fórmulas matemáticas para determinação da PIC bem como a relação desta com outros parâmetros fisiológicos foram extraídas do estudo de Willian James Thoman, (1997): ***A Computer Model of Intracranial Dynamics Integrated to a Full-Scale Patient Simulator.***

Na terceira fase, convertemos os estudos levantados, bem como as fórmulas estruturadas em uma planilha dinâmica, e esta em telas, ou seja, elaboramos um protótipo, com as relações entre os níveis de PIC e parâmetros fisiológicos.

Durante esta fase, observamos inúmeras inconsistências quando procedemos aos testes. Revisamos as fórmulas chegando à conclusão de que as relações entre alguns parâmetros não representavam fidedignamente a realidade. Procedemos à realização de teste, simulando condições fisiológicas e patológicas, porém verificamos inúmeras inconsistências nos valores obtidos. Uma revisão do processo foi realizada com o objetivo de correção dessas inconsistências chegando à conclusão de que a melhor resolução seria a derivação de fórmulas através de gráficos já consolidados na literatura. Os gráficos abaixo representados foram analisados por um matemático sênior, sendo revisados para obtermos a verificação das fórmulas que foram propostas. Encontradas as divergências, foram obtidas novas fórmulas através de interpolação polinomial linear.

A interpolação consiste em determinar uma função (considerando polinômios), que assume valores conhecidos em certos pontos (que são chamados nós de interpolação). A classe de funções escolhida para a interpolação é a priori arbitrária, e deve ser adequada às características que pretendemos que a função possua.

De um modo geral, o conjunto das funções interpoladoras é determinado por um número finito de parâmetros (no caso dos polinômios, são os seus coeficientes) que deverá ser igual ao número de condições impostas (ou seja, ao número de nós), para que haja apenas uma solução.

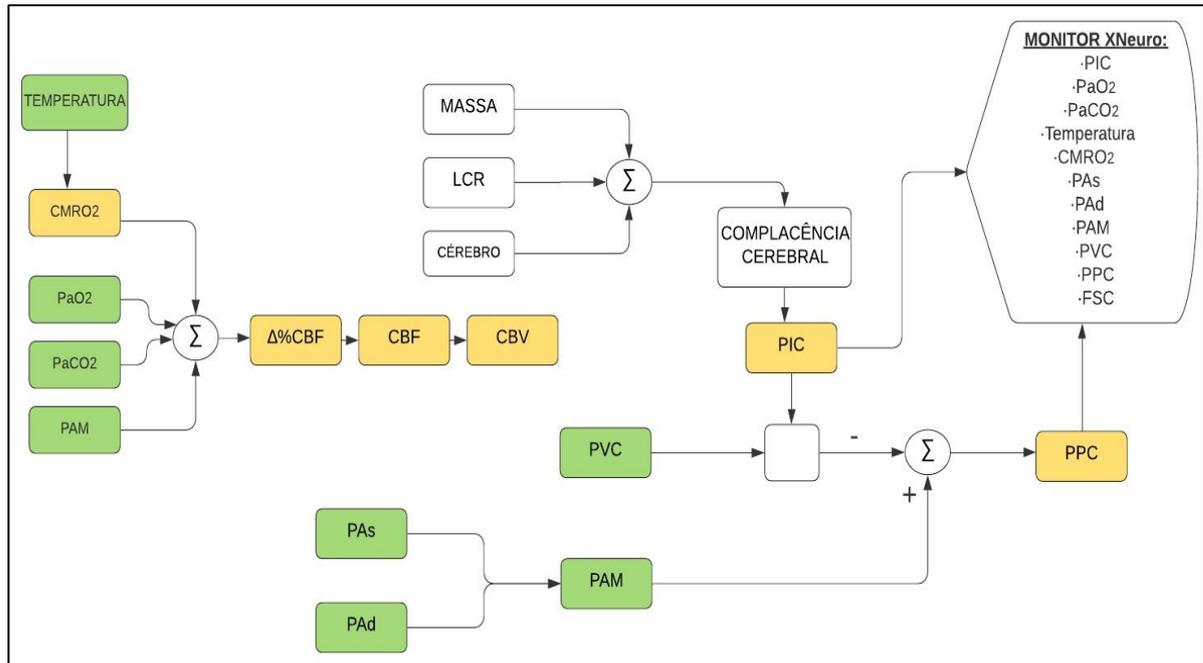
Novas equações matemáticas foram criadas pela técnica de interpolação de pontos e derivação de gráficos extraídos de trabalhos consolidados já validados acerca da fisiologia intracraniana. As equações interpoladas e derivadas são representadas a seguir, bem como os gráficos que deram origem a estas fórmulas.

Neste estudo as simulações dos níveis de PIC foram modeladas assumindo-se que o espaço intracraniano é composto por quatro volumes distintos, a citar: cérebro (1150 mL), sangue (75 mL), LCR (75 mL) e uma "massa" (0 a 75 mL). Quando não temos uma massa há representação de um cérebro normal, sendo este o objetivo do protótipo inicial, enquanto uma massa diferente de zero representa uma anormalidade aguda (por exemplo, um tumor ou hematoma).

O volume intracraniano fisiológico em adultos foi modelado em 1300mL. Um volume intracraniano total superior a 1360mL representa perda da capacidade de auto-regulação. Alterações agudas na PIC são determinadas pelo VSC, que está relacionado ao FSC, e à elastância (padrão elastância é zero na zona de auto-regulação). Isto é baseado no estudo de Riseberg *et al.* (1969) que mostrou uma relação linear entre VSC e FSC e que a PIC é afetada por alterações agudas no volume sanguíneo cerebral. Como a água compõe 80% do volume do cérebro, a densidade do cérebro foi aproximada a 1g/mL, o que nos permite usar as unidades de FSC (mL / 100 g de cérebro / min) alternadamente com as unidades (mL / 100 mL cérebro / min).

As relações entre os parâmetros fisiológicos (CMRO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, PAM) e FSC são utilizados para calcular o FSC seguindo o fluxograma da figura 11. Um valor médio adotado para o FSC é 52,5mL/100 g cérebro/min, usado com base na faixa da literatura de 50–55mL / 100 g cérebro/min e a variação percentual do normal no FSC em função de parâmetros fisiológicos (CMRO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PAM) são adicionados ou subtraídos de 52,5mL/100 g de cérebro/min. A vantagem de usar porcentagem na determinação do FSC é que ele nos permite modificar o valor padrão do FSC sem ter que reescrever as equações. Todas as equações são derivadas de gráficos e seguiram o caminho do fluxograma de construção do modelo (Figura 11).

**Figura 11-** Fluxograma do modelo XNeuro.



Fonte: Adaptado de Thoman W.J., et. al.1998.

#### 4.3.1 Efeitos da PaO<sub>2</sub> sobre o FSC

A relação entre PaO<sub>2</sub> e FSC está representada nas seguintes equações, sendo estas obtidas através de derivações do gráfico 1:

Para o intervalo de 0mmHg ≤ PaO<sub>2</sub> < 40mmHg:

$$\%FSC_{PaO_2} = 241.20909 - (2.90778 \times PaO_2) \quad (5)$$

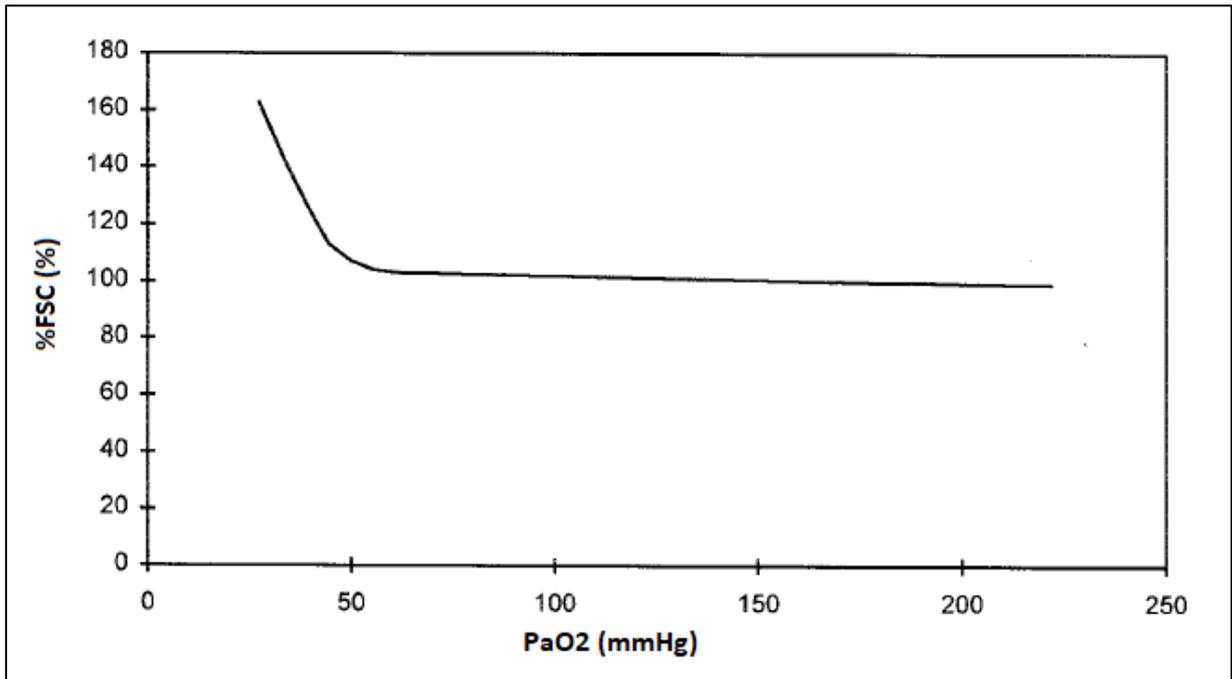
Para o intervalo de 40mmHg ≤ PaO<sub>2</sub> < 61mmHg:

$$\%FSC_{PaO_2} = 1174.3974 - 70.115107 \times PaO_2 + 1.7436586 \times (PaO_2)^2 - 0.01948396 \times (PaO_2)^3 + 8.232781E - 5 \times (PaO_2)^4 \quad (6)$$

Para o intervalo de 61mmHg ≤ PaO<sub>2</sub> < 750mmHg:

$$\%FSC_{PaO_2} = 104.47978 - 0.02543 \times PaO_2 \quad (7)$$

**Gráfico 1-** Relação entre fluxo sanguíneo cerebral e pressão parcial de oxigênio



Fonte: Adaptado de Thoman W.J., *et. al.* 1998.

#### 4.3.2 Efeitos da PaCO<sub>2</sub> sobre o FSC

A relação entre pressão parcial de dióxido de carbono e fluxo sanguíneo cerebral é regida pela representação gráfica mostrada no Gráfico 2. A partir deste foram extraídas equações para três intervalos de PaCO<sub>2</sub>.

Para intervalo de  $0\text{mmHg} \leq \text{PaCO}_2 < 20\text{mmHg}$ :

$$\%FSC_{\text{PaCO}_2} = 2.6 \times \text{PaCO}_2 \quad (8)$$

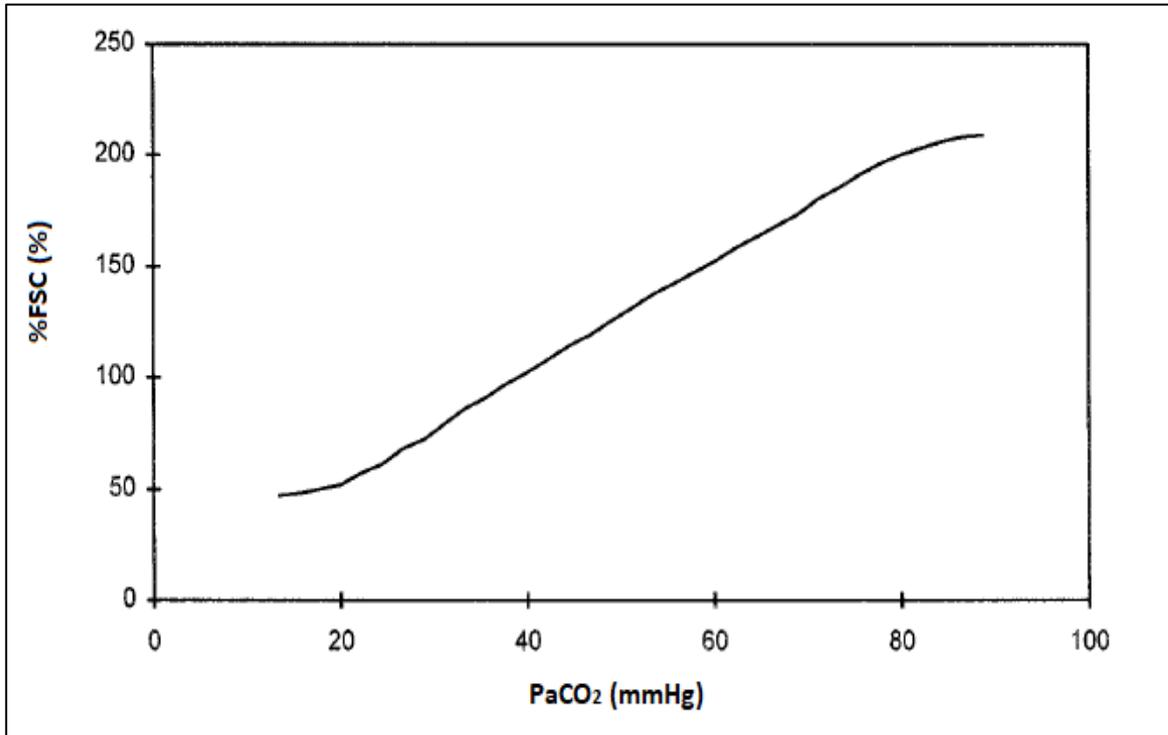
Para  $20 \text{ mmHg} \leq \text{PaCO}_2 < 80\text{mmHg}$ :

$$\%FSC_{\text{PaCO}_2} = 1.76562 + 2.50347 \times \text{PaCO}_2 \quad (9)$$

Para  $80\text{mmHg} \leq \text{PaCO}_2 < 100\text{mmHg}$ :

$$\%FSC_{\text{PaCO}_2} = 158.0634 + 0.55461 \times \text{PaCO}_2 \quad (10)$$

**Gráfico 2-** Relação entre fluxo sanguíneo cerebral e pressão parcial de dióxido de carbono



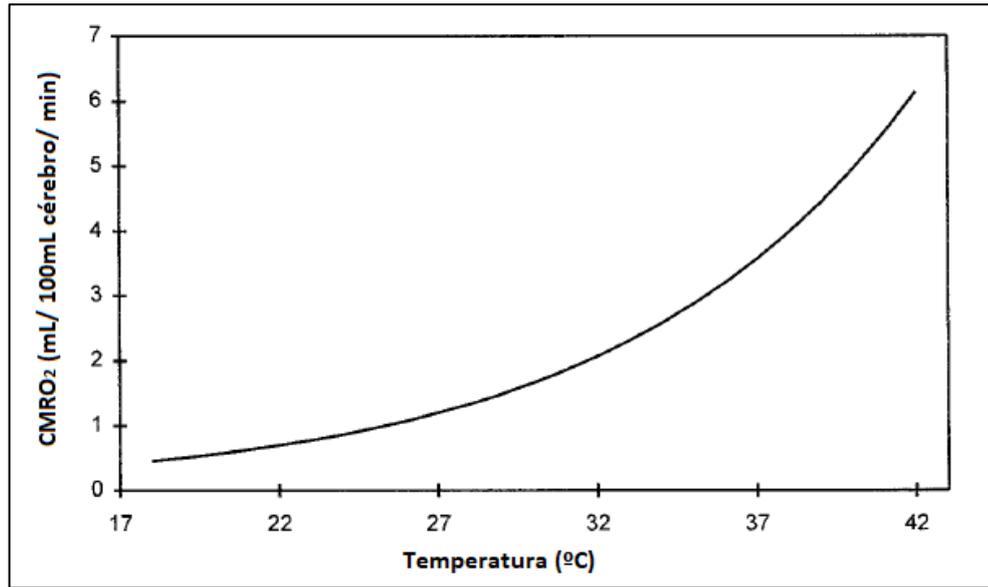
Fonte: Adaptado de Thoman W.J., *et. al.* 1998.

#### 4.3.3 Efeitos da CMRO<sub>2</sub> sobre o FSC

A taxa de consumo de oxigênio pelo tecido cerebral (CMRO<sub>2</sub>) nos mostra a taxa do metabolismo cerebral, esse parâmetro está diretamente relacionado as variações de temperatura e obedecem a seguinte equação obtida do gráfico 3:

$$CMRO_2 = \exp(a + b \times T) \quad (a = -2.7579, b = 0.1089) \quad (11)$$

**Gráfico 3-** A relação entre a taxa metabólica cerebral de oxigênio consumo e temperatura

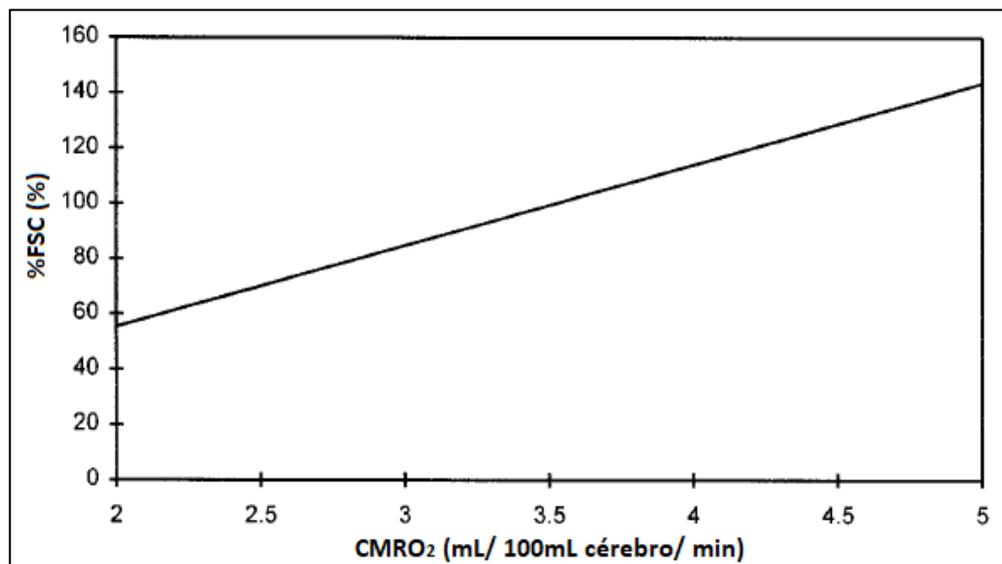


Fonte: Adaptado de Thoman W.J., *et. al.* 1998.

Após evidenciada essa relação entre temperatura e  $CMRO_2$ , pode-se correlacionar o FSC com a taxa de metabolismo cerebral com a seguinte fórmula derivada do gráfico 4:

$$\%FSC_{CMRO_2} = -9.88769 + 30.87319 \times CMRO_2 \quad (12)$$

**Gráfico 4-** Relação linear entre o fluxo sanguíneo cerebral e taxa metabólica de consumo de oxigênio



Fonte: Adaptado de Thoman W.J., *et. al.* 1998.

#### 4.3.4. Efeitos da PAM sobre o FSC

A pressão arterial média (PAM) é calculada a partir das pressões sistólicas (PAs) e diastólicas (PAd) usando a soma de um terço da pressão PAs e dois terços da PAd. A relação entre PAM e FSC é mostrada na curva do gráfico 5, sendo que %CBF 52.5 ml/100 g cérebro/min representa 100% do fluxo sanguíneo cerebral. A relação entre PAM e FSC é regida pelas equações:

Para  $0\text{mmHg} \leq \text{PAM} < 60\text{mmHg}$ :

$$\%FSC_{PAM} = 0,00012 \times (PAM)^3 - 0,0337(PAM)^2 + 3,32759 \times (PAM) - 5,0249 \quad (13)$$

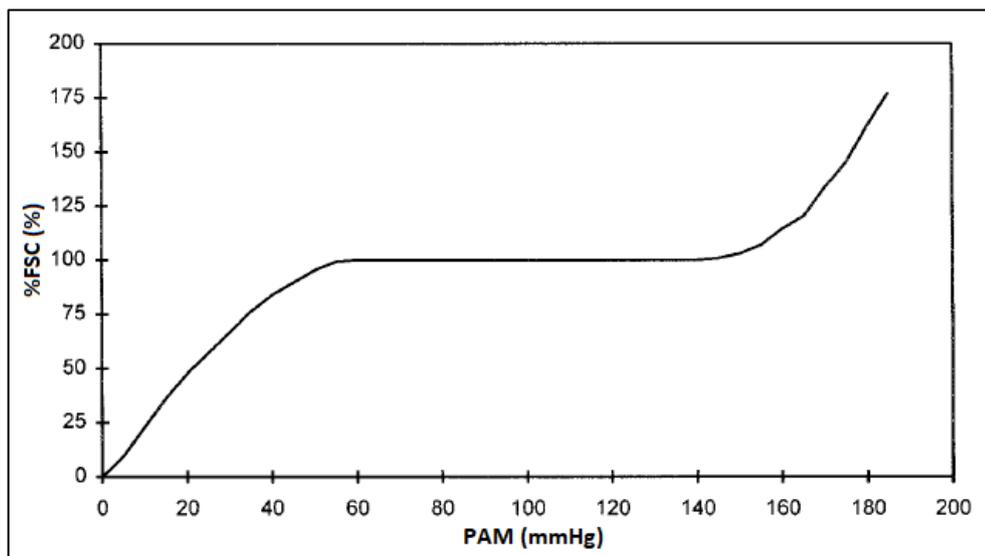
Para  $60\text{mmHg} \leq \text{PAM} \leq 140\text{mmHg}$ :

$$\%FSC_{PAM} = 100 \quad (14)$$

Para  $140\text{mmHg} < \text{PAM} < 185\text{mmHg}$

$$\%FSC_{PAM} = -9824.923 + 255.15379 \times PAM - 2.43203203 \times (PAM)^2 + 1.0147878E - 2 \times (PAM)^3 - 1.555245E - 5 \times (PAM)^4 \quad (15)$$

**Gráfico 5-** Relação entre pressão arterial média e fluxo sanguíneo cerebral



Fonte: Adaptado de Thoman W.J., et. al.1998.

#### 4.3.5 Fluxo sanguíneo cerebral (FSC)

O FSC é calculado adicionando ou subtraindo as alterações no FSC causadas por PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, CMRO<sub>2</sub> (Temperatura) e PAM para o valor normal de 52,5 ml/100 g cérebro / min. Os valores do FSC das equações em função dos parâmetros fisiológicos (equações de 5 a 15) são usados para calcular o novo valor do FSC. Na equação 16, o valor de %FSC é subtraído em 100% em para encontrar a variação percentual no FSC. Dependendo se a alteração em %FSC é positivo ou negativo, o FSC aumentará ou diminuirá. O FSC é representado na equação:

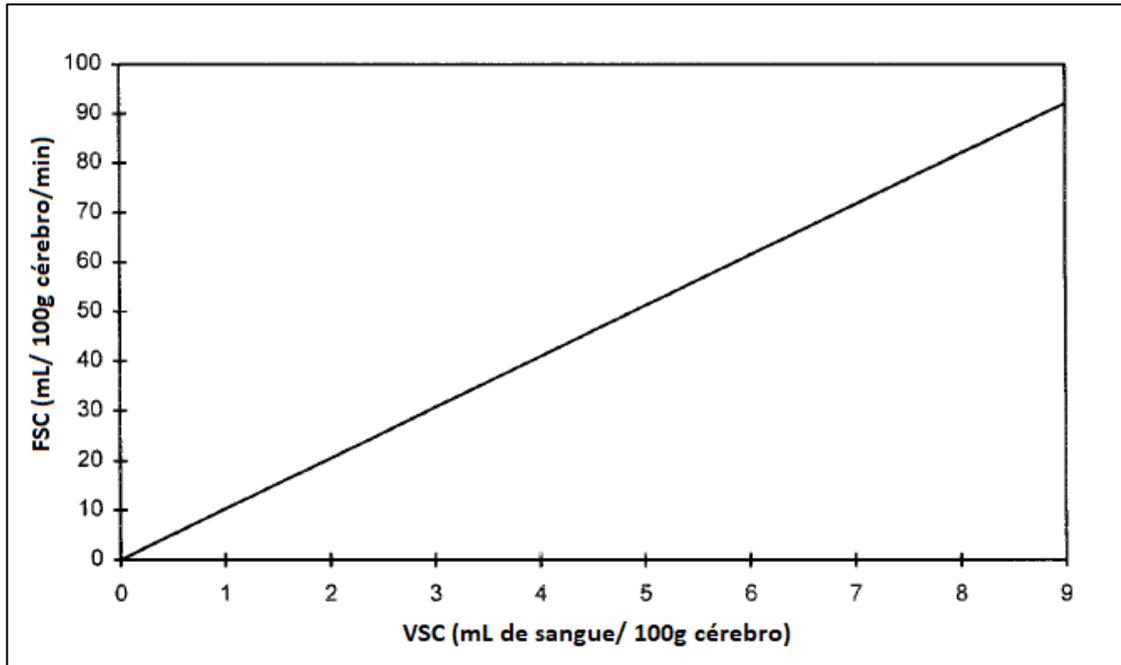
$$\begin{aligned}
 FSC = 52.5 + & (52.5 \times [\% FSC_{PaO_2} - 100\%] \div 100\%) \\
 & + (52.5 \times [\% FSC_{PaCO_2} - 100\%] \div 100\%) \\
 & + (52.5 \times [\% FSC_{CMRO_2} - 100\%] \div 100\%) \\
 & + (52.5 \times [\% FSC_{PAM} - 100\%] \div 100\%)
 \end{aligned} \tag{16}$$

#### 4.3.6 Volume Sanguíneo Cerebral (VSC)

O VSC é dado em função ao FSC seguindo o gráfico 6, este mostra uma relação linear entre VSC e FSC.

A equação que correlaciona FSC e VSC é:

$$VSC = \frac{15 \times FSC}{10.23476} \tag{17}$$

**Gráfico 6-** Relação entre fluxo sanguíneo cerebral e Volume sanguíneo cerebral

Fonte: Adaptado de Thoman W.J., *et. al.* 1998.

A curva de elastância que correlaciona PIC e mudança do volume intracraniano total (Gráfico 7). A mudança total no volume intracraniano pode representar alterações no VSC, volume do LCR, volume cerebral e volume de uma massa intracraniana. O volume de massa pode representar uma mudança aguda no volume intracraniano, como um hematoma ou uma mudança gradual como um tumor. Ao inserir um volume de massa no início da simulação, a zona de compensação da curva de elastância (porção plana) pode ser reduzida e responderá a mudanças menores em volume. Com um VSC de 75 mL, não há alteração no volume intracraniano total, o que é representado pelo ponto extremo esquerdo inferior na curva. Este ponto de partida pode ser movido para a direita adicionando um volume extra. À medida que o VSC se eleva acima de 75mL, movemos para a direita na curva de elastância ( $\Delta VSC$ ) – Equação 18. Na área de auto-regulação da curva, o valor padrão para a PIC é 12 mmHg.

$$\Delta VSC = VSC - 75 \quad (18)$$

#### 4.3.7 Cálculo da Pressão Intracraniana (PIC)

A PIC começa a aumentar lentamente quando atingimos uma alteração de 39 ml no volume intracraniano total e aumenta rapidamente após uma alteração de 60 ml no volume intracraniano total (Gráfico 7).

As equações que demonstram esse comportamento da pressão intracraniana e a correlaciona com diversos parâmetros fisiológicos são as seguintes:

Para  $VSC \leq 39\text{mL}$ :

$$PIC = 12 \text{ mmHg} \quad (19)$$

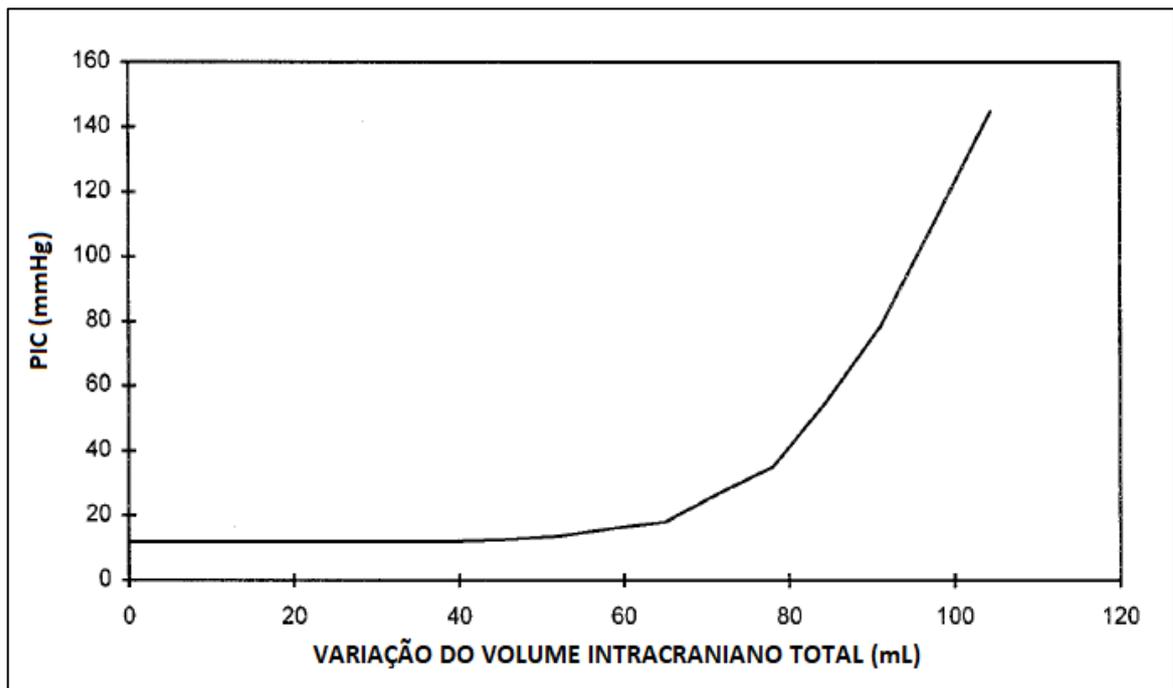
Para  $39\text{mL} < VSC \leq 104\text{mL}$ :

$$PIC = 0,00080 \times (\Delta VSC)^3 + (-0,12125) \times (\Delta VSC)^2 + 6,30417 \times \Delta VSC + (-97,00000) \quad (20)$$

Para  $VSC > 104\text{mL}$

$$PIC = -479 + 6.0 \times VSC \quad (21)$$

**Gráfico 7-** Pressão intracraniana x Variação do volume intracraniano total. Curva de Elastância para PIC



Fonte: Adaptado de Thoman W.J., et. al. 1998.

#### 4.3.8 Cálculo da Pressão de Perfusão Cerebral (PPC)

Para o cálculo da pressão de perfusão cerebral (PPC) subtraímos o valor da PAM do valor pressão venosa central (PVC) ou da PIC (toma-se o maior valor de PIC ou PVC):

Para  $PVC \geq PIC$ :

$$PPC = PAM - PVC \quad (22)$$

Para  $PIC > PVC$ :

$$PPC = PAM - PIC \quad (23)$$

No modelo inicial adotamos PVC sendo 8mmHg, sendo a PPC regida pela equação 23.

Passamos a acoplar as fórmulas que seriam utilizadas no modelo. Para esse estudo montou-se uma planilha dinâmica em Excel<sup>®</sup> que recebe os valores dos parâmetros de: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperatura, PAs, PAd, PAM e calcula automaticamente, através das equações, os valores de FSC, VSC, PIC e PPC que são utilizados para a confecção de gráficos do monitor do simulador (Figura 12).

A interface das telas foi estruturada, inicialmente, em papel, em seguida utilizado o software Axure RP<sup>®</sup> (uma ferramenta de design e diagramação para criação de diagramas, wireframes, protótipos e especificações para websites) como ferramenta de modelagem para desenvolver o protótipo e facilitar a visualização.

Para que o autor pudesse contribuir de forma mais precisa com a programação, foi preciso estabelecer esses links, a fim de facilitar a comunicação. Para tanto, lançou-se mão do C-maps tools versão 5.03 que é um software desenvolvido e distribuído, gratuitamente, pelo Institute for Human Machine Cognition (IHMC) da University of West Florida (IHMC, 2008), que permite ao usuário construir, navegar, compartilhar e criticar modelos de conhecimento representados com mapas conceituais.

**Figura 12-** Planilha dinâmica em Excel® com os parâmetros propostos para o software XNeuro

FÓRMULAS ORIGINAIS																			
%CBFPaO2	%CBFPaCO2	%CBFCMRO2	%CBFPAM	CMRO2	PAM	CBF	CBV	ΔCBV	PIC (ICP)	PIC/Δ	CPP	CVP	BRAIN	BLOOD	CSF	Mass			
231,21%	114,42%	94,37%	100,00%	3,38	100,00	241,209	353,5145	278,5145	1642,09	1192,08708	-1092,1	20	1150	75	75	354			
FÓRMULAS INTERPOLADAS e MISTAS																			
%CBFPaO2	%CBFPaCO2	%CBFCMRO2	%CBFPAM	CMRO2	PAM	CBF	CBV	ΔCBV	PIC (ICP)	PIC/Δ	CPP	CVP	BRAIN	BLOOD	CSF	Mass			
212,13%	114,42%	94,37%	100,00%	3,38	100,00	115,983	169,9841	94,9841	0	113,366446	-13,366	20	1150	75	75	170			
									95,2216	<= Valor gerado com nova formula.									
INPUT DADOS		INPUT DIRETO														Parâmetros Interpolação			
PaO2	10			241,20908	2,90778	1174,3974	70,115107	1,7436586	0,01948396	8,23E-05	104,47978	0,02543	d= #####						
PaCO2	45			2,6	1,78562	2,50347	158,0634	0,55461					c= 6,30417 6,30417						
T	36,5			-2,7579	0,1089	-9,88769	30,87319					b= ##### 0,01470							
CVP	20															a= #####			
PA <sub>s</sub>	140			-9,3627273	3,8025758	0,0665349	0,0010904	0,0000088	#####	255,1537900	2,4320320	0,0101473	0,00002						
PA <sub>d</sub>	80			#####	14,3901250	0,3442367	0,0322186	0,0000094											
PAM	100	100																	
CBV																			

**Fonte:** Própria autoria (2020)

Após definir visualmente como os links seriam estabelecidos, foram estruturadas expressões funcionais para auxiliar o processo de programação do software. Essas expressões representam de forma descritiva os links visualizados nos mapas elaborados com auxílio do C-maps tools. A seguir da definição de como o software funcionaria, iniciou-se a fase puramente técnica, o desenvolvimento do sistema, para o qual foram utilizados softwares de acesso livre (open source): Eclipse® que é um Ambiente Integrado de Desenvolvimento (IDE- Integrated Development Environment).

O sistema foi desenvolvido com a linguagem Javascript® no front end e Scala no back end utilizando Actors® (Akka).

Para facilitar os testes de simulação o sistema foi instalado em um Servidor de Rede e pode ser visualizado por meio de navegadores web (Firefox®, Google Chrome®, Safari®).

Todo o processo de desenvolvimento do software e implantação no servidor de rede ocorreu entre os meses de março de 2019 e outubro de 2020.

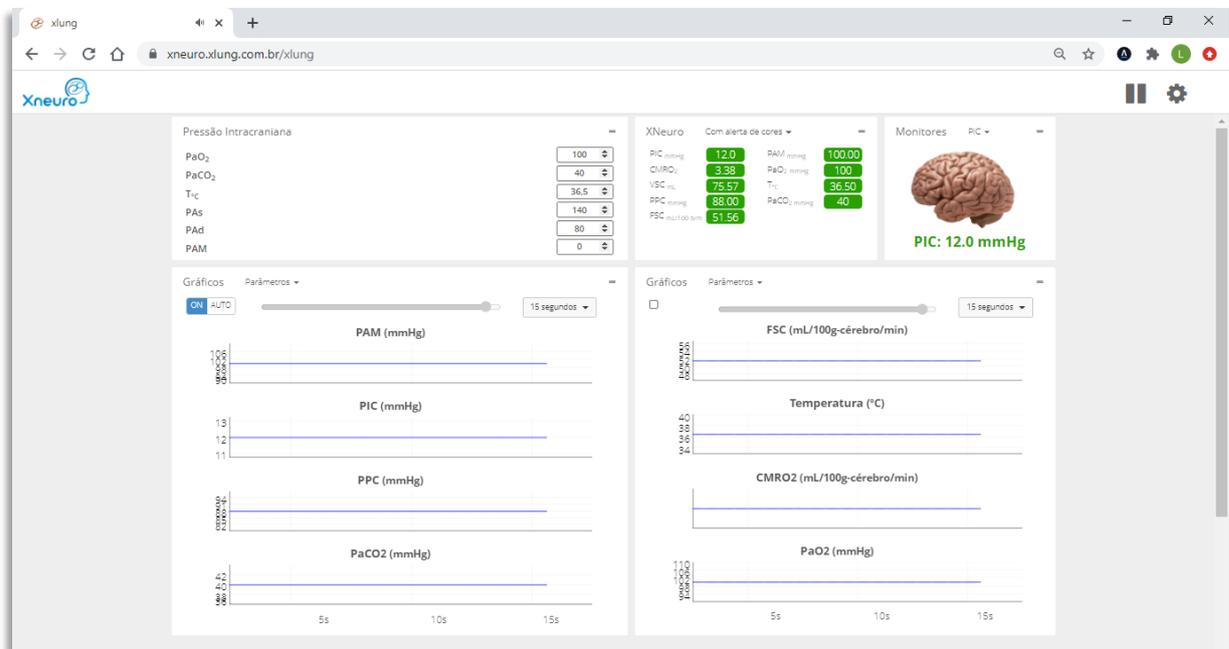
#### **4.4 Aspectos éticos**

Por ser um projeto que envolve basicamente tecnologia computacional e desenvolvimento de software, exclusivamente *in silico*, não foi necessário parecer de um comitê de ética em pesquisa em seres humanos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O simulador virtual da pressão intracraniana e de seus determinantes fisiopatológicos em sua versão inicial foi denominado de XNeuro (Figura 13). O *software*-protótipo possui uma interface simples, dinâmica e interativa, esta possui divisões em painéis com diferentes funcionalidades explanadas a seguir. O *software*-protótipo foi projetado para funcionar *online* através do domínio: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung> o que permite mobilidade para os diversos integrantes da equipe de elaboração na fase de testes.

**Figura 13-** Tela principal do XNeuro

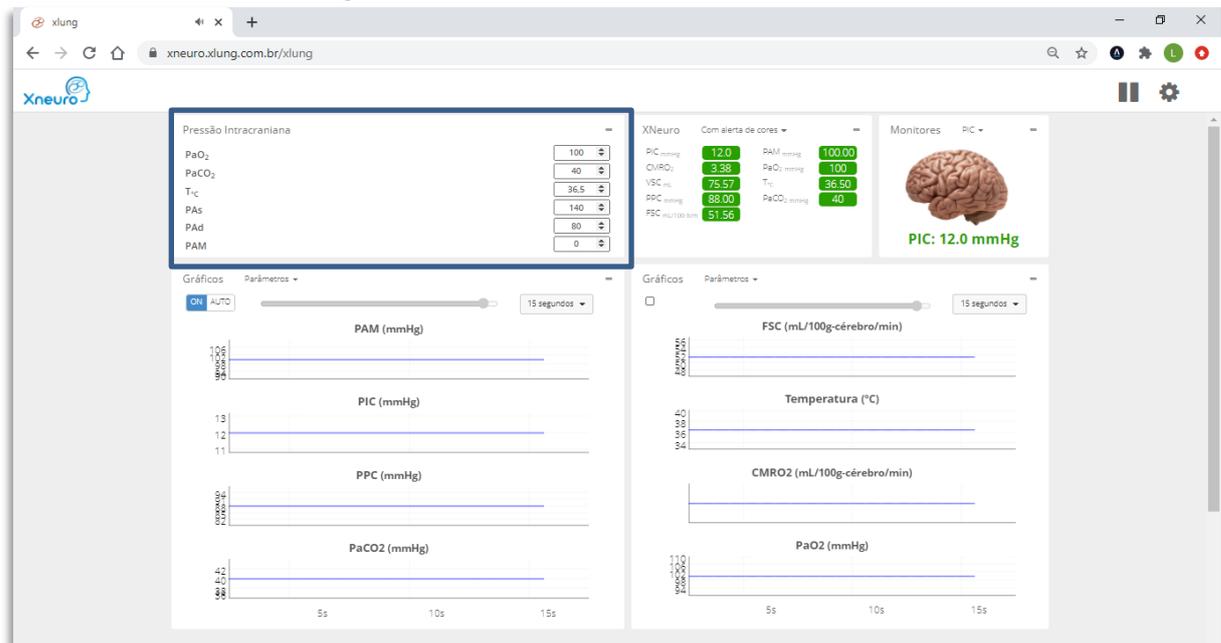


**Fonte:** <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

O *software*-protótipo possui uma interface dividida em painéis com diferentes funcionalidades.

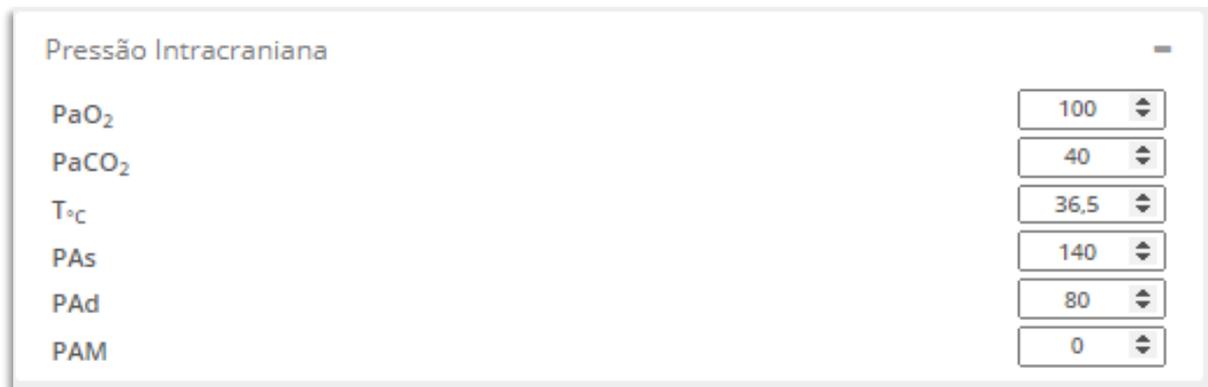
Painel 1 – Pressão intracraniana (Figura 14 e 15): nesta sessão o usuário pode inserir parâmetros fisiológicos que interferem diretamente na PIC e no FSC, pode-se escolher valores para PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperatura, PAs, Pad, PAM. Sendo esta última calculada quando inserimos valores de Pas e Pad ou gerada através de *input* direto com o valor escolhido pelo usuário.

Figura 14- Painel Pressão Intracraniana Xneuro



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

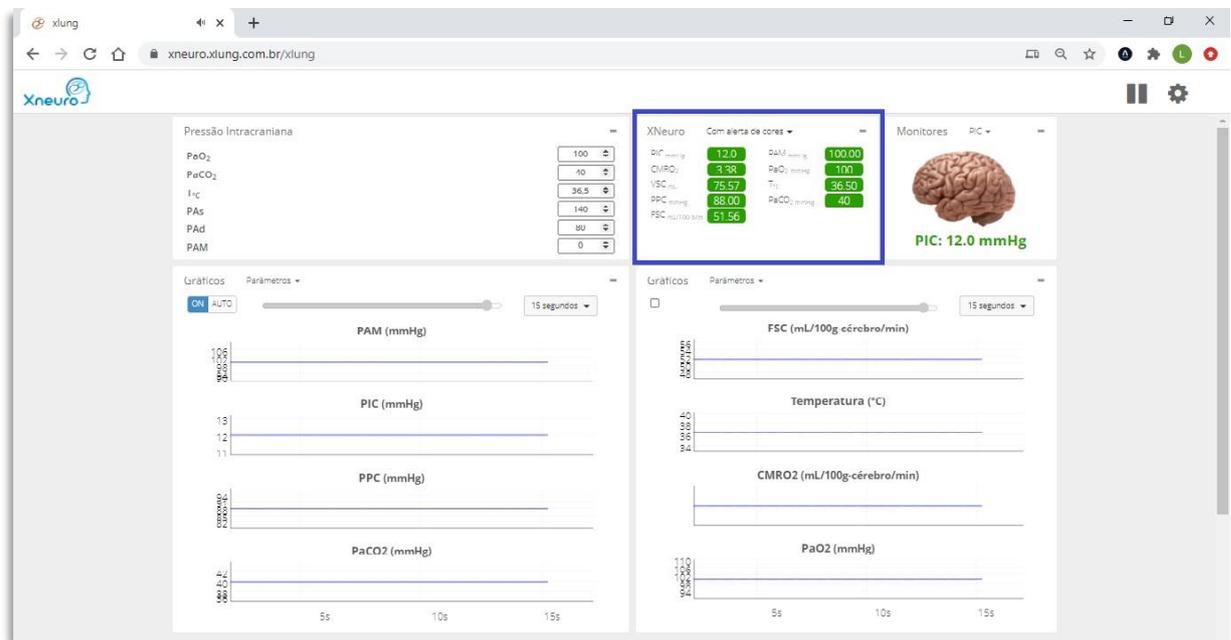
Figura 15- Painel Pressão Intracraniana Xneuro detalhado



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

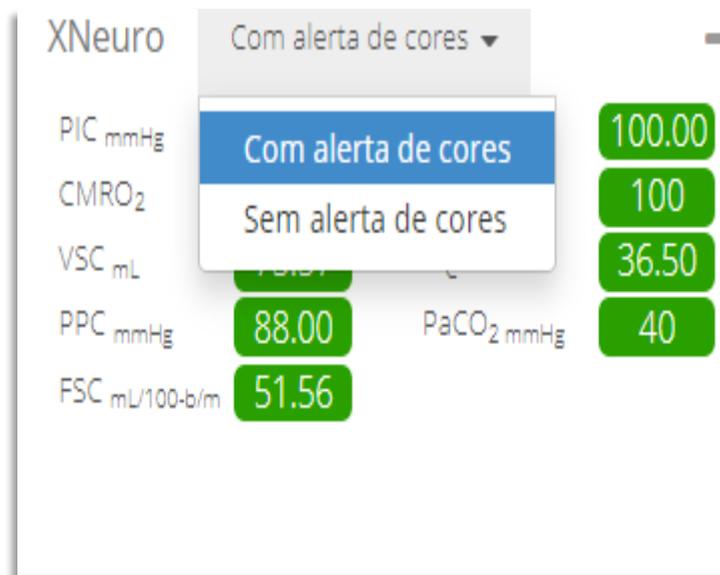
Painel 2 – Xneuro (Figura 16): esse painel mostra os valores numéricos tanto dos parâmetros escolhidos pelo usuário (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperatura, Pas, Pad, PAM), quanto dos parâmetros calculados através das equações produzidas pela modelagem matemática (FSC, VSC, CMRO<sub>2</sub>, PIC e PPC). Nesse painel temos a opção de escolher a visualização com alerta de cores e sem este alerta- Figuras 17, 18 e 19. O alerta é composto pelas cores verde (parâmetro fisiológico), laranja (alteração moderada) e vermelho (alteração acentuada) – Figura 19.

Figura 16- Painel XNeuro

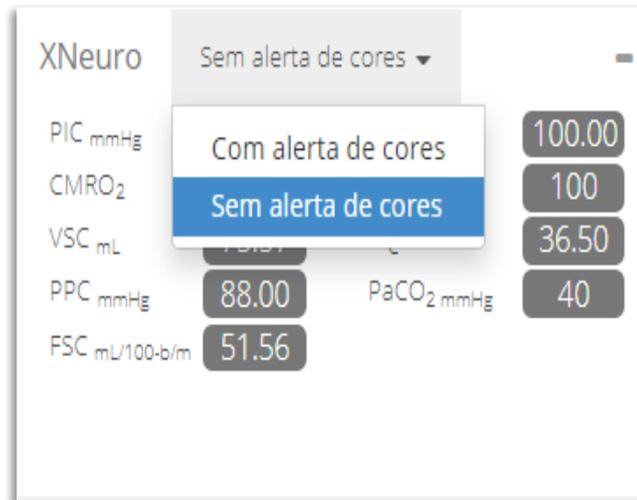


Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

Figura 17- Painel XNeuro: escolha de alerta de cores



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

**Figura 18-** Painel XNeuro sem alerta de cores

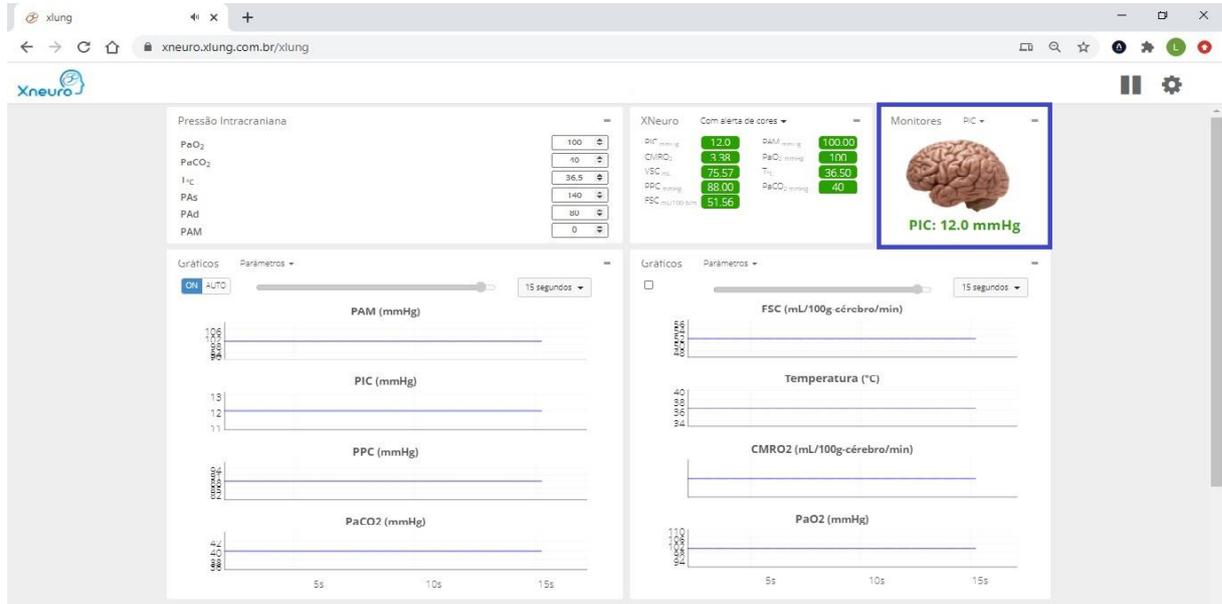
Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

**Figura 19-** Painel XNeuro: alerta de cores

Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

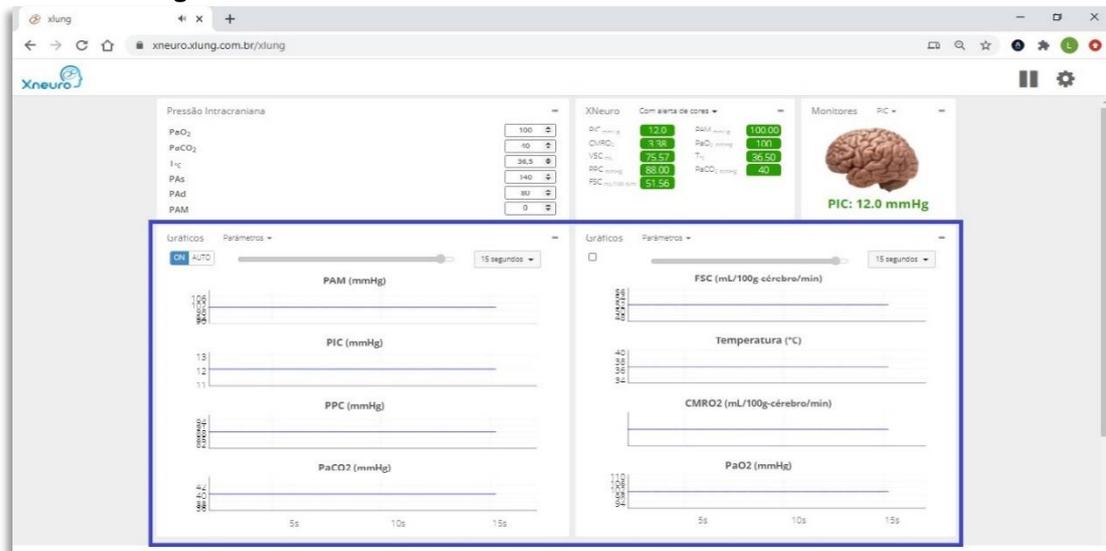
Painel 3 – Monitores: esta divisão nos mostra um painel ilustrativo (Figura 20) com o valor numérico da PIC e uma figura de um cérebro humano que muda de tonalidade conforme os níveis de PIC, seguindo o alerta de cores (tons vermelhos para níveis crescentes de PIC).

**Figura 20-** Painel Monitores do software XNeuro



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

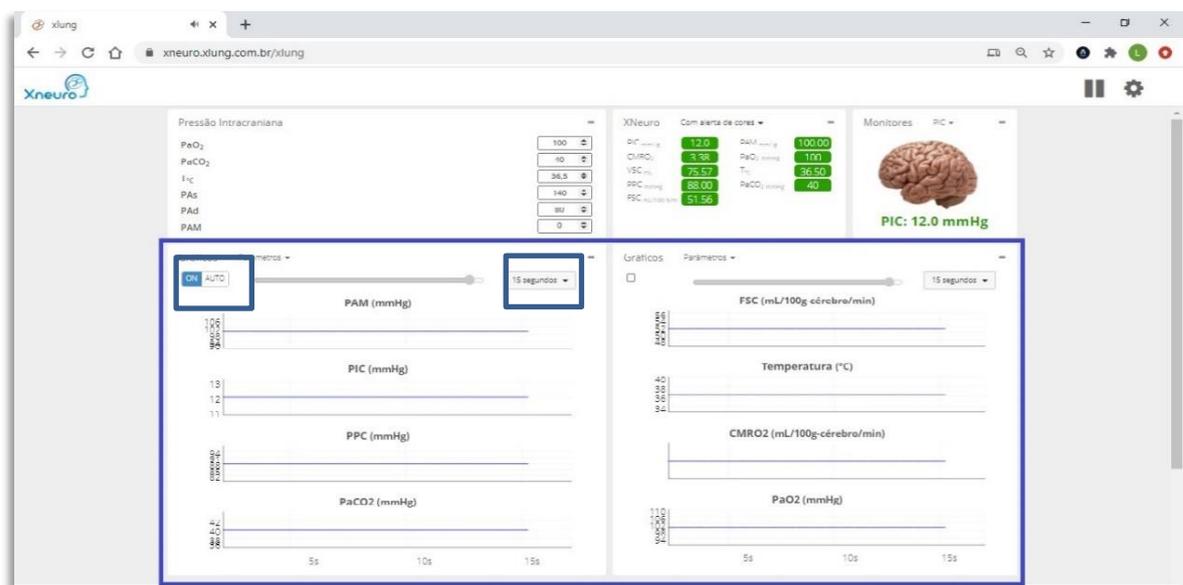
**Figura 21-** Painel Monitores do software XNeuro com alerta de cores



Fonte - <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

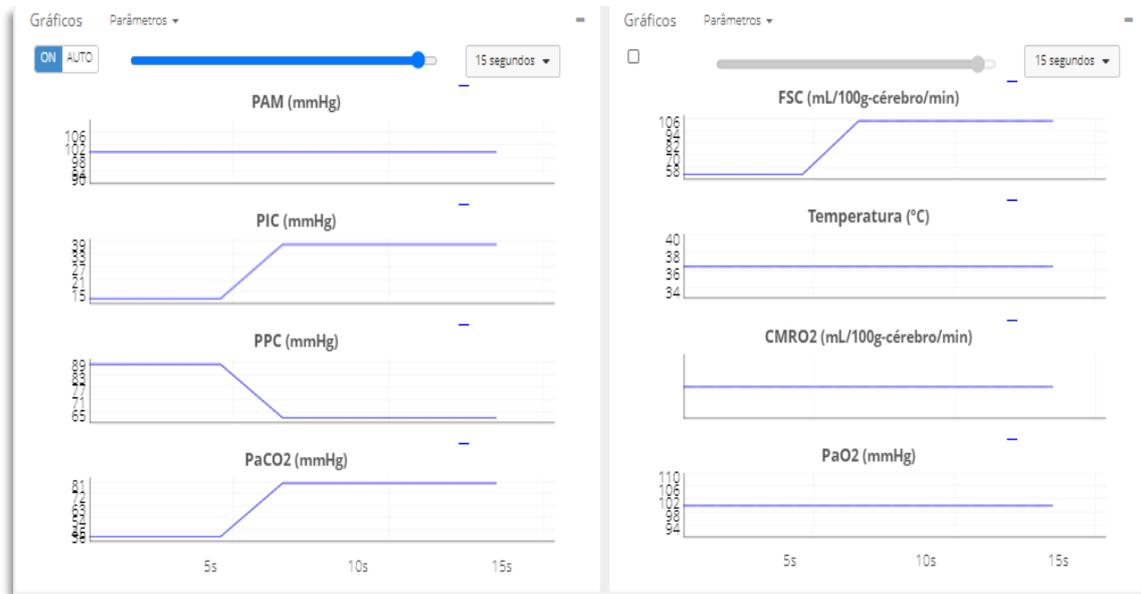
Painéis 4 e 5 – Gráficos: estes dois painéis mostram o conjunto de gráficos dinâmicos (Figura 21), que nos permitem visualizar as inter-relações dos parâmetros fisiológicos que regem a fisiologia intracraniana. Neste painel pode-se escolher a opção de escalas automáticas (botão on/off) para que os gráficos sejam ajustados automaticamente à escala que favoreça a melhor visualização, também há opções para a velocidade de animação do gráfico em 7,15 ou 30 segundos (Figura 22 e 23).

**Figura 22-** Painel de gráficos do software XNeuro



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

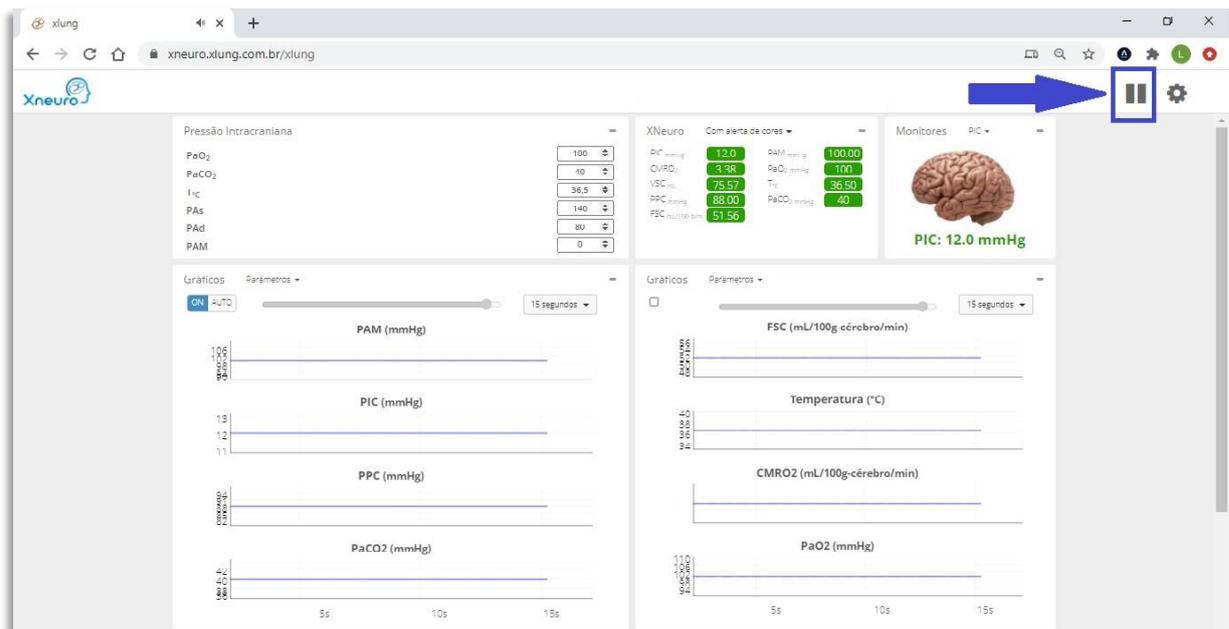
**Figura 23-** Painel de gráficos do software XNeuro – Visualização dinâmica



**Fonte:** <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

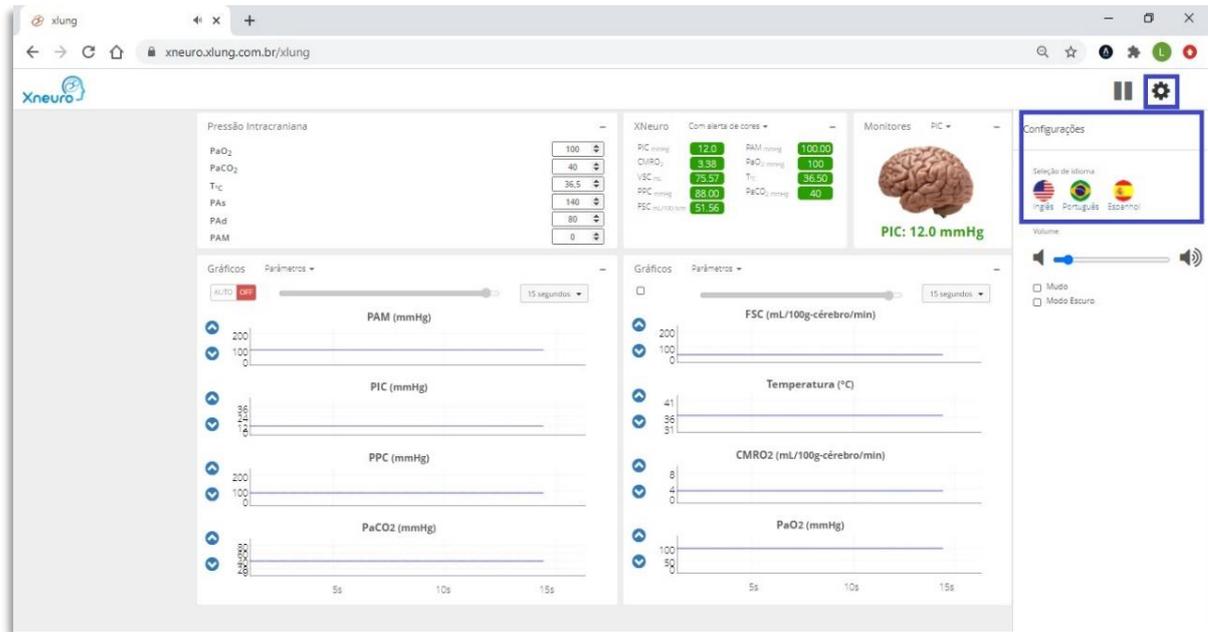
Além dos painéis, o *software*-protótipo tem funcionalidades extras que permite congelar uma simulação através do botão pausar na parte superior à direita da tela do simulador (Figura 24). Pode-se mudar o idioma do simulador nas opções de configuração, há versões em português, inglês e espanhol (Figura 25). Ainda nas configurações há opção de mudar a tonalidade da tela para modo escuro (Figura 26).

**Figura 24-** Pausar simulação – Botão pausar do software XNeuro



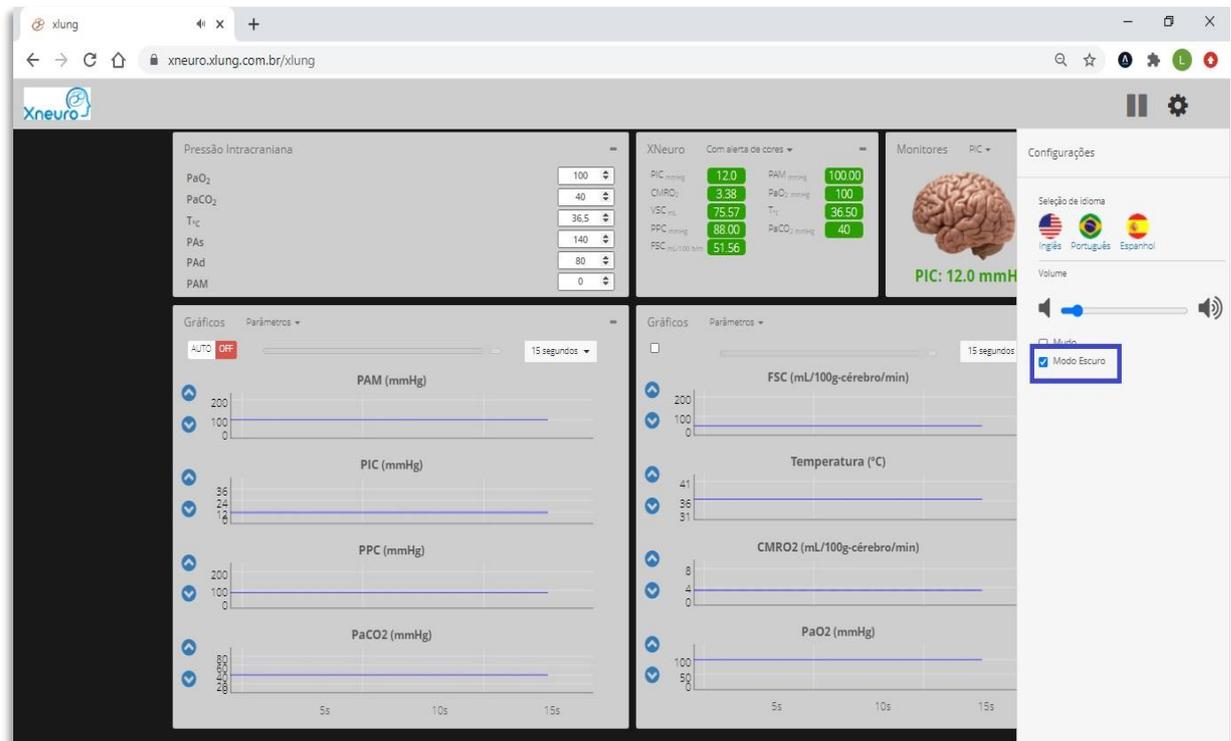
**Fonte:** <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

**Figura 25-** Idiomas do software XNeuro



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

**Figura 26-** Modo escuro do software XNeuro



Fonte: <https://xneuro.xlung.com.br/xlung>

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente estudo desenvolvemos, por meio de revisão da literatura e desenvolvimento de software, o primeiro simulador virtual online de fisiologia da PIC. Atualmente está disponível para ser avaliado como uma ferramenta de ensino para profissionais de saúde, docentes e estudantes em todo o mundo.

O software XNeuro em sua versão 1.0 foi desenvolvido baseado em equações matemáticas já firmadas na literatura médica, bem como em equações derivadas por interpolação de pontos de gráficos que correlacionam os parâmetros da fisiologia intracraniana. O processo de desenvolvimento foi alicerçado no modelo prescritivo da engenharia de software chamado Modelo Incremental, que tem como pressuposto que o software pode ter novas funcionalidades agregadas, refinando e expandindo sua funcionalidade em versões posteriores.

O simulador foi projetado e construído para ser utilizado a partir do acesso à web, facilitando seu uso sem que sejam necessários maiores cuidados em relação ao processo de instalação.

Ressalta-se que o processo de desenvolvimento do software se constituiu em um difícil, porém instrutivo e gratificante, desafio. O produto superou as expectativas iniciais dos autores que perceberam, ao longo do percurso, que o uso da tecnologia computacional através de simulação pode ser utilizado de diversas formas, constituindo-se em uma ferramenta educacional eficaz.

O processo de avaliação do software vai além do período de desenvolvimento desta versão, sendo desenvolvido de maneira permanente. Assim, as avaliações, mesmo após a conclusão da versão 1.0 conduzida nesta pesquisa, serão realizadas no uso

cotidiano da tecnologia, podendo proporcionar novas indicações de melhorias ao sistema.

A validação do presente instrumento com potenciais usuários é uma etapa de fundamental importância, devido sua complexidade, será abordada de forma elucidativa em um próximo estudo.

Registra-se como dificuldades do estudo a etapa em que se constatou que algumas equações já publicadas em literatura, apresentavam inconsistências e não perfaziam situações condizentes com as relações entre os parâmetros do simulador. Como solução, encontramos a derivação e criação de novas equações através de interpolação de pontos em gráficos com as variáveis paramétricas da fisiologia intracraniana mostradas pelo simulador.

Concluimos, então, que a primeira versão do simulador desenvolvido neste trabalho cumpriu com êxito todos os requisitos e objetivos propostos, podendo ser utilizado como ferramenta de ensino da dinâmica da pressão intracraniana.

## REFERÊNCIAS

ALOTAIBI, N.M.; WANG, J.Z.; PASARIKOVSKI, C.R.; GUHA, D.; AL-MUFTI, F.; MAMDANI, M.; SAPOSNIK, G.; SCHWEIZER, T.A.; MACDONALD, R.L. Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Time for a consensus? **Neurosurgery. Focus.** 2017.

ANDREWS, PJD; SINCLAIR, HL; RODRIGUEZ, A; HARRIS, BA; BATTISON, CG; RHODES, JKJ; MURRAY, GD. **Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury.** *N Engl J Med.* 2015.

ARMSTEAD W.M. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. **Anesthesiol Clin.** 2016 Sep;34(3):465-77. [PMC free article: PMC4988341] [PubMed: 27521192]

ARRUDA F.T.; DANEK A.; ABRÃO K.C.; QUILICI A.P. Preparation of educational videos for skills training for medical students in medical school. **Revista Brasileira de Educação Médica.** Brasília, v.36, n.3, p.431-5. 2012.

BECKER, DP. Common themes in head injury. *In:* BECKER, DP; GUDEMAN, SK. **Textbook of Head Injury.** Philadelphia: WB Saunders, 1989, p.1–22.

BOGDAN, R.; BIKLEN, S. **Investigação qualitativa em educação.** Portugal: Porto, 1997.

BOR-SENG-SHU, Edson et al. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 70, n. 5, p. 357–365, 2012.

BOR-SENG-SHU, Edson et al. Posttraumatic refractory intracranial hypertension and brain herniation syndrome: cerebral hemodynamic assessment before decompressive craniectomy. **BioMed research international**, v. 2013, p. 750809, jan. 2013.

BOTHWELL, S.W.; JANIGRO, D.; PATABENDIGE, A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. **Fluids Barriers of the CNS**, n16, art. 9. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0129-6>. Disponível em: <https://rdcu.be/b4nOu>. Acesso em: 20 mai. 2020.

CAMPBELL B. C. V.; DE SILVA D. A.; MACLEOD M. R.; *et al.* Ischaemic stroke. **Nature Reviews Disease Primers**, New York, n. 5, art. 70, out. 2019. DOI:10.1038/s41572-019-0118-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0118-8>. Acesso em: 24 mai. 2020.

CAPIZZI A, WOO J, VERDUZCO-GUTIERREZ M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. **Med Clin North Am.** 2020;104(2):213-238. doi:10.1016/j.mcna.2019.11.001. Acesso em: 13 nov. 2021.

CHANGA AR, CZEISLER BM, LORD AS. Management of Elevated Intracranial Pressure: a Review. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2019 Nov 26;19(12):99. doi: 10.1007/s11910-019-1010-3. PMID: 31773291.

CHATZIPANTELI K, ALONSO OF, KRAYDIEH S, DIETRICH WD. Importance of posttraumatic hypothermia and hyperthermia on the inflammatory response after fluid percussion brain injury: biochemical and immunocytochemical studies. **J Cereb Blood Flow Metab.** 2000; 20:531–42.

CHEN H, MENON DK, KAVANAGH BP. **Impact of Altered Airway Pressure on Intracranial Pressure, Perfusion, and Oxygenation:** A Narrative Review. *Crit Care Med.* 2019;47(2):254-263. doi:10.1097/CCM.0000000000003558.

CZOSNYKA, M. **Monitoring and interpretation of intracranial pressure.** *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry.* 2004.

DONNELLY, J.; BUDOHOSKI, K.P.; SMIELEWSKI, P.; CZOSNYKA, M. **Regulation of the cerebral circulation:** Bedside assessment and clinical implications. *Crit. Care.* 2016.

FONSECA, L. M. M. *et al.* Tecnologia educacional em saúde: contribuições para a enfermagem pediátrica e neonatal. **Esc. Anna Nery,** Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 190-196, mar. 2011. DOI: 10.1590/S1414-81452011000100027. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-81452011000100027&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452011000100027&lng=en&nrm=iso). Acessado em 05 jun. 2020.

FORSYTH, R.J.; RAPER, J.; TODHUNTER, E. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. *In:* FORSYTH, RJ; RAPER, J; TODHUNTER, E. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2015, Issue 11. Art. No.: CD002043. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 12 abr. 2020.

GERMANS, M. R.; BOOGAARTS, H.D.; MACDONALD, R. L. Neuroprotection in Critical Care Neurology. **Seminars in Neurology,** New York, v. 36, n. 6, p.642–648, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592359>. Acesso em: 18 mai. 2020.

GRUENBAUM BF, GRUENBAUM SE. Neurophysiological monitoring during neurosurgery: anesthetic considerations based on outcome evidence. **Curr Opin Anaesthesiol.** 2019 Oct;32(5):580-584. doi: 10.1097/ACO.0000000000000753. PMID: 31145200; PMCID: PMC6863050.

HLADKY SB, BARRAND MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. **Fluids Barriers CNS.** 2014;11(1):26

INSTITUTE FOR HUMAN AND MACHINE COGNITION (IHMC). **CmapTools.** C-maps tools versão 5.03. University of West Florida, 2008. Disponível em: <http://cmap.ihmc.us>. Acesso em: 05 Jul. 2020.

INSTITUTE FOR HUMAN AND MACHINE COGNITION (IHMC). **CmapTools.** C-maps tools versão 5.03. University of West Florida, 2008. Disponível em: <http://cmap.ihmc.us>. Acesso em: 05 Jul. 2020.

KARIMY JK, ZHANG J, KURLAND DB, THERIAULT BC, DURAN D, STOKUM JA, *et al.* Inflammation-dependent cerebrospinal fluid hypersecretion by the choroid plexus epithelium in posthemorrhagic hydrocephalus. **Nat Med.** 2017;23(8):997–1003.

KAWOOS U, MCCARRON RM, AUKER CR, CHAVKO M. Advances in Intracranial Pressure Monitoring and Its Significance in Managing Traumatic Brain Injury. **Int J Mol Sci.** 2015 Dec 04;16(12):28979-97. [PMC free article: PMC4691093] [PubMed: 26690122]

KILLER, H. E. *et al.* Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? **Brain**, v. 130, n. 2, p. 514–520, 2007.

KINOSHITA K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. **J Intensive Care.** 2016; 4:29. Published 2016 Apr 27. doi:10.1186/s40560-016-0138-3  
 Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2004;75(3):353-361. doi:10.1136/jnnp.2003.025825.

KIRKMAN MA, SMITH M. Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/ CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury? **Br J Anaesth.** 2014 Jan;112(1):35-46. doi: 10.1093/bja/aet418. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24293327.

LEE KR, HOFF JT. **Intracranial pressure.** In: Youmans JR, editor. Neurological surgery: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 510.

LEN, T. K.; NEARY, J. P. Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 31, n. 2, p. 85–93, mar. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078064> . Acesso em: 16 set. 2020.

LIBRIZZI L, DE CUTIS M, JANIGRO D, RUNTZ L, DE BOCK F, BARIBIER EK, *et al.* Cerebrovascular heterogeneity and neuronal excitability. **Neurosci Lett.** 2018; 667:75–83.

LUNDBERG N, KJALQÜIST A, KULLBERG, PANTÉN V, SUNDBARG G. Non operative management of intracranial hypertension. In: Krayenbull H (ed.): **Advances and Technical Standards in Neurosurgery.** New York, Springer-Verlag, 1974. Vol. 1, pág.3-59.

MAAS AIR, MENON DK, ADELSON PD, ANDELIC N, BELL MJ, BELLI A, BRAGGE P, BRAZINOVA A, BUKI A, CHESNUT RM, *et al.* **Traumatic brain injury:** integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. **Lancet Neurol.** 2017.

MARKUS H. S. Cerebral perfusion and stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2004;75(3):353-361. doi:10.1136/jnnp.2003.025825.

MARSHALL LF, BOWERS-MARSHALL S, KLAUBER MR, VAN BERKUM CLARK M, EISENBERG HM, JANE JA, *et al.* **A new classification of head injury based on computerized tomography.** *Journal of Neurosurgery* 1991.

MARSHALL LF, SMITH RW, SHAPIRO HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. **The significance of intracranial pressure monitoring**: Part I. *Journal of Neurosurgery* 1979.

MARTIN, R.C.; MARTIN, M. **Agile Principles, Patterns, and Practices in C#** Bookman. 2011.

MARTINS JCA, BAPTISTA RCN, COUTINHO VRD, MAZZO A, RODRIGUES MA, MENDES IAC. Selfconfidence for emergency intervention: Adaptation and cultural validation of the selfconfidence scale in nursing students. **Rev LatinoAm Enferm**. 2014 jul/ago;22(4):554-61. DOI: 10.1590/0104-1169.3128.2451.

MASCHIO M.; AGUGLIA U.; AVANZINI G. *Et al.* Management of epilepsy in brain tumors. **Neurological Science**: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. Switzerland, v. 40, n.10, p. 2217-2234, ago. 2019. DOI:10.1007/s10072-019-04025-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-019-04025-9>. Acesso em: 24 mai. 2020.

MELHEM S, SHUTTER L, KAYNAR A. A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. **Crit Care**. 2014 Jan 31;18(1):302. doi: 10.1186/cc13713. PMID: 24485039; PMCID: PMC4056074.

MILLER M.E.; SUAREZ J.I. Cerebral Edema and Intracranial Dynamics: Monitoring and Management of Intra- cranial Pressure. In **Suarez SI Critical Care Neurology and Neurosurgery**, ed. Humana Press, New Jersey, 2004, 47-100.

MOUNT CA, M DAS J. Cerebral Perfusion Pressure. 2020 May 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2020 Jan. PMID: 30725956.

NAG D.S.; SAHU S.; SWAIN A.; KANT S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. **World journal of clinical cases**. Pleasanton, CA, v. 7, n.13, p.1535-1553, 2019. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i13.1535 Disponível em: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v7/i13/1535.htm>. Acesso em: 21 mai. 2020.

NEEDHAM E, MCFADYEN C, NEWCOMBE V, SYNNOT AJ, CZOSNYKA M, MENON D. Cerebral Perfusion Pressure Targets Individualized to Pressure-Reactivity Index in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. **J. Neurotrauma**. 2017 Mar 01;34(5):963-970. [PubMed: 27246184]

NEGRI EC, MAZZO A, MARTINS JCA, PEREIRA JGA, ALMEIDA RGS, PEDERSOLI CE. Clinical simulation with dramatization: Gains perceived by students and health professionals. **Rev Latino-Am Enferm**. 2017; 25: e2916. Doi: 10.1590/1518-8345.1807.2916.

POWER I., KAM P. Physiology of the nervous system. **Principles of physiology for the anaesthetist**. London: Arnold Publishers, 2001. 33-62p.

PRESSMAN, R S. **Engenharia de software**: uma abordagem profissional recurso eletrônico. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

ROSA, N. M.; LIMA, J. F.; INOUE, K. C. Conhecimento da equipe de enfermagem sobre neurointensivismo e a influência da educação contínua. **Ciência, cuidado e saúde**, (online) v. 12, n. 1, p. 112-120, mar. 2013. ISSN 1677-3861. Disponível em: [http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-38612013000100015&lng=pt&nrm=iso](http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38612013000100015&lng=pt&nrm=iso) Acesso em: 05 jun. 2020.

ROSSBERG MI *et al.* Principles of cerebroprotection. **Critical care medicine: perioperative management**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins, 2002. 225-235p

SANTOS, J. A.; PARRA, F. D. **Metodologia científica**. São Paulo: Futura, 1998.

SHARMA S, HASHMI MF, KUMAR A. **Intracranial Hypertension**. 2020 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 29939588.

SILVA, J. L. G.; OLIVEIRA-KUMAKURA, A. R. S. Simulação clínica para ensino da assistência ao paciente com ferida. **Rev. Bras. Enferm. Brasília**, v. 71, supl. 4, p. 1785-1790, 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672018001001785&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018001001785&lng=en&nrm=iso)>. Access on 12 Oct. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0170>.

SILVEIRA, M. S.; COGO, A. L. P. Contribuições das tecnologias educacionais digitais no ensino de habilidades de enfermagem: revisão integrativa. **Rev. Gaúcha Enferm**. Porto Alegre, v.38, n.2, 2017. DOI: 10.1590/1983-1447.2017.02.66204. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S198314472017000200501](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198314472017000200501) . Acesso em 05 jun. 2020.

SMITH ER, AMIN-HANJANI, S. **Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults**. In: Aminoff M, ed. Wilterdink J, ed. *UpToDate*. Waltham: UpToDate,2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-ele...earch\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-ele...earch_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 17 abr. 2020.

SOMMERVILLE, I. **Engenharia de software**. 7ª edição. São Paulo: Pearson Addison- Wesley, 2004.

STEFFENSEN AB, OERNBO EK, STOICA A, GERKAU NJ, BARBUSKAITE D, TRITSARIS K *et al.* Cotransporter-mediated water transport underlying cerebrospinal fluid formation. *Nat Commun*. 2018;9(1):2167.

THOMAN WJ, LAMPOTANG S, GRAVENSTEIN D, VAN DER AA J. A computer model of intracranial dynamics integrated to a full-scale patient simulator. **Comput Biomed Res**. 1998;31(1):32-46. doi:10.1006/cbmr.1997.1463

ULLMAN J.S. Cerebrovascular pathophysiology and monitoring in the neurosurgical intensive care unit. In: Andrews BT (ed.) **Intensive care in neurosurgery**. New York: Thieme, 2003. 29-46p.

WALKER ST, SEVDALIS N, MCKAY A, LAMBDEN S, GAUTAMA S, AGGARWAL R, *et al.* **Unannounced in situ simulations**: integrating training and clinical practice. *BMJ Qual Saf.* 2013.

WEINER GM, MENGHINI K, ZAICHKIN J, CAID AE, JACOBY CJ, SIMON WM. Self-directed versus traditional classroom training for neonatal resuscitation. *Pediatrics.* 2011 Apr;127(4):713–9. DOI: 10.1542/peds.2010-2829.

YOUMANS JR, editor. **Neurological surgery**, vol. 3, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016.

ZHANG X, MEDOW JE, ISKANDAR BJ, WANG F, SHOKOUEINEJAD M, KOUEIK J, WEBSTER JG. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. **Physiol Meas.** 2017 Jul 24;38(8):R143-R182. [PubMed: 28489610]

## APÊNDICE A – Artigo submetido à Revista Brasileira de Terapia Intensiva

### Original Paper

#### VIRTUAL SIMULATOR OF INTRACRANIAL PRESSURE PHYSIOLOGY - XNEURO 1.0: A DEVELOPMENT STUDY.

Luiz Anderson Bevilaqua Bandeira, MD.<sup>1,2</sup>

Carlos Eduardo Barros Jucá, MD, PhD.<sup>1</sup>

Carlos Vinicius Mota de Melo, MD, Ms.<sup>2</sup>

Pablo Carvalho de Sousa Nascimento, PhD.<sup>3</sup>

Bruno de Oliveira Pontes.<sup>3</sup>

Marcelo Alcantara Holanda, MD, PhD.<sup>1,3</sup>

1. Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS) – Fortaleza – CE.

2. Instituto Dr. José Frota – IJF – Fortaleza – CE.

3. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza – CE.

**Corresponding author:** Luiz Anderson Bevilaqua Bandeira, Centro universitário Christus – Unichristus – Rua Joaquim Nabuco, 1622, ap 802, Meireles, Zip code: 60.125-120 – Fortaleza (CE), Brazil. Tel: +55 (85) 99837.9828 E-mail: [luizandersonband@gmail.com](mailto:luizandersonband@gmail.com)

**Conflicts of interest:** None.

**Institution responsible:** Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS) – Fortaleza – CE.

**The projects funding source:** Authors.

**Running title:** VIRTUAL SIMULATOR OF INTRACRANIAL PRESSURE PHYSIOLOGY.

**Cover title:** VIRTUAL SIMULATOR OF INTRACRANIAL PRESSURE PHYSIOLOGY - XNEURO 1.0: A DEVELOPMENT STUDY.

## VIRTUAL SIMULATOR OF INTRACRANIAL PRESSURE PHYSIOLOGY - XNEURO 1.0: A DEVELOPMENT STUDY.

### Abstract

**Objective:** To develop a virtual intracranial pressure (ICP) physiology online simulator.

**Methods:** A computer simulator of ICP physiology was developed based on a mathematical modelling of the the interactions among the following variables: cerebral blood flow and oxygen consumption (CBF and CMRO<sub>2</sub>), systolic, diastolic and mean arterial blood pressures (SBP, DBP and MAP), cerebral perfusion pressure (CPP), partial pressures of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) and carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) and body temperature. New equations were created by the technique of linear polynomial interpolation using graphics extracted from validated works on ICP physiology and on reference model structured functional expressions for software programming. The production of the software was followed by its online implementation with the necessary adjustments for proper functioning and user experience.

**Results:** The simulator was called Xneuro 1.0. Physiological variables are displayed on the computer screen. The user has the option to change PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, body temperature, SBP, DBP or MAP within ranges commonly encountered in critically ill patients. The effects of these variables on the ICP, CPP and CMRO<sub>2</sub> are displayed in real time in numbers and graphs simultaneously. A colored picture of the brain didactically represents changes in ICP when it varies above normal values.

**Conclusions:** We have developed, as far as we reviewed the literature, the first virtual online ICP physiology simulator with the potential to be used as a teaching tool in this field.

**Keywords:** Simulation; Software; Physiology; Intracranial pressure; Medical Education; Learning.

### Introduction

Brain damage can be caused by several conditions such as trauma, vascular diseases, neoplasms, inflammatory conditions or any factor that persistently changes the dynamics of intracranial pressure (ICP) physiology to the point of loss of neuronal integrity. <sup>(1)</sup> Traumatic brain injury and stroke together affects more than 64 million people a year worldwide. <sup>(2,3)</sup> Neoplastic brain diseases have a global incidence of 18.7 cases per 100,000 inhabitants per year. <sup>(4)</sup>

Damage to the central nervous system (CNS) shares a potentially devastating pathophysiological mechanism: elevated ICP or intracranial hypertension (ICH) that can compromise cerebral blood flow (CBF). Successful management of patients with elevated ICP requires immediate recognition, careful use of monitoring and targeted therapy to prevent unfavorable outcomes. <sup>(5,6)</sup>

In non-pathological conditions, intracranial content can be virtually divided into three compartments according to the Monro and Kellie concept: cerebral parenchyma (occupying 80% of the intracranial space), cerebrospinal fluid (CSF) occupying about 10% of that space, and the vascular compartment accounting for the remaining 10%.<sup>(7)</sup> For the ICP to be maintained constant, the balance of the entrance and exit of the fluid components into the brain is required. The control of oxygenated blood supply through cerebral perfusion involves the complex interplay between physiological variables that influence CBF, such as partial pressures of arterial blood of CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) and oxygen (PaO<sub>2</sub>), tissue pH, hematocrit, temperature and activation of the cerebral cortex. Increased ICP can lead to a limitation in blood supply of the brain causing a reduction in cerebral perfusion pressure (CPP). This drop in CPP exponentially increases the likelihood of ischemic nerve tissue damage.<sup>(8)</sup> CPP depends on the difference between mean arterial pressure (MAP) and the ICP. Thus, the higher the ICP, the lower the CPP for the same MAP.<sup>(9)</sup>

Neurocritical care has improved patient outcomes substantially. The prevention and treatment of secondary brain insults, for example, ICH, hypotension, low CPP, hypoxemia, hypercapnia, hyperglycemia, seizures, and fever are paramount. ICP and CPP monitoring are essential in this context.<sup>(10)</sup> A solid background knowledge of ICP physiology is required in translating basic physiological principles into efficient therapeutic interventions.<sup>(11)</sup>

New effective, practical educational tools to train the largest number of professionals in the shortest period of time as possible are currently needed.<sup>(12)</sup> Simulation as a form of educational technology can support prompt recognition and correction of common mistakes, allow the performance of exercises or tasks with repetitions as many as needed to acquire skills. It involves debriefing about student's performance and reflections on the difficulties encountered, and can provide many and diverse case-scenarios related to the clinical experience before direct contact with real patients, avoiding unnecessary exposure of patients, enabling a teaching experience in an ethical, and safe environment<sup>(12,13)</sup>.

The main objective of the present study was to develop, as far as we reviewed the literature, the first virtual online ICP physiology simulator with the potential to be used as a teaching tool in this field.

## **Methods**

This is a developmental study whose main objective was the creation of a software that simulates the dynamic behavior of ICP in relation to different physiological parameters. The entire process of software development and deployment on the network server took place between March 2019 and October 2020.

The development team was built based on interdisciplinarity. It was composed by the study coordinator, advisor-coordinator, two co-advisors, in addition to two analysts-developers in information technology (IT). The coordinator of the study is trained in Neurosurgery, performed the activities of literature review, analysis, design and prototyping of the product, the IT developers were responsible for the prototyping, coding and construction of the software, the advisor-coordinator has training in Pulmonology and Intensive Care Medicine, he played the roles of administration, definition and rectification of the scope and prototype of the software, the co-supervisors, have training in Neurosurgery and extensive experience in handling neurocritical patients, and worked in technical consultancy, definition of software requirements and rectification of any inconsistencies in the prototypes.

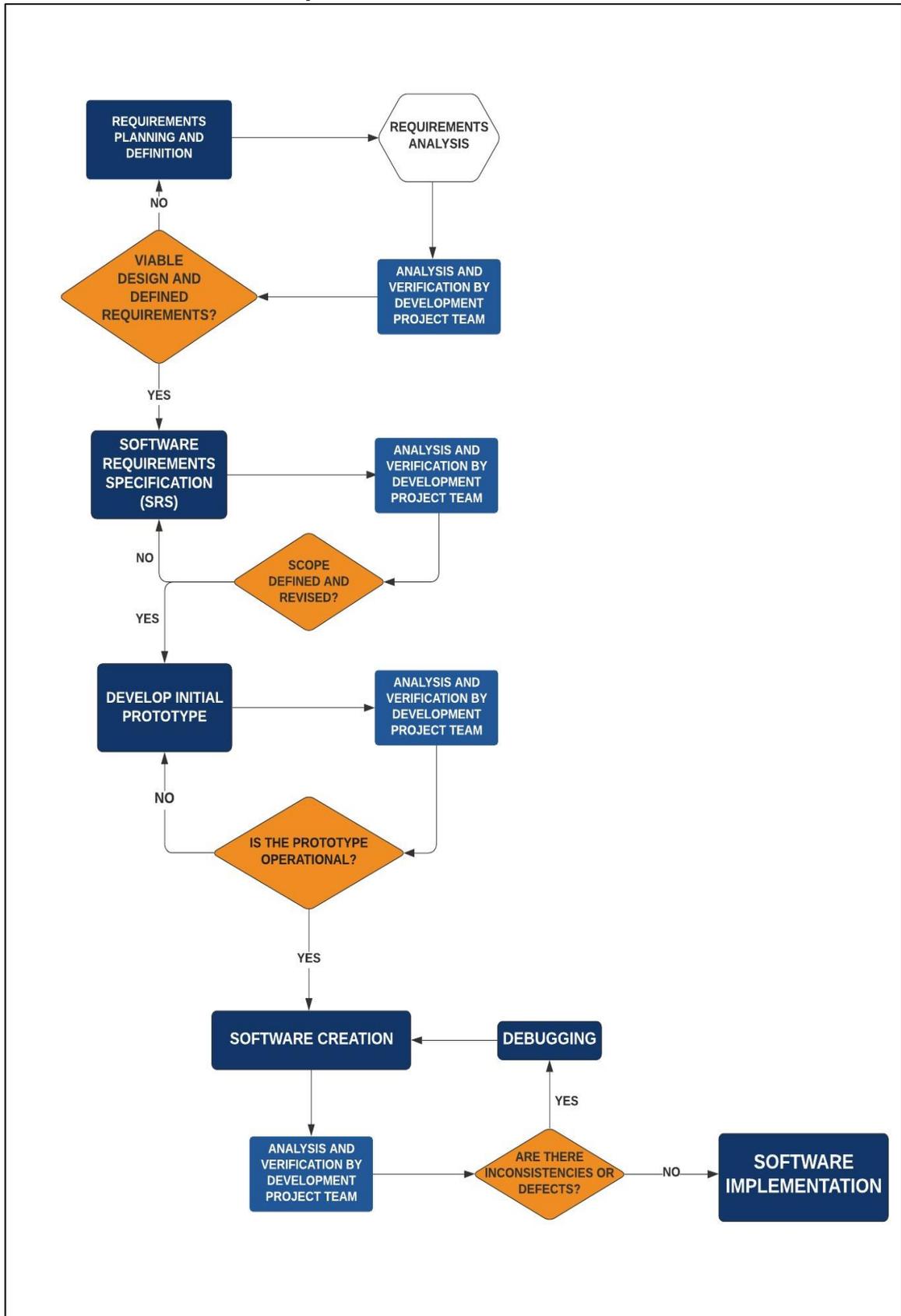
This project involved computational technology and software development exclusively *in silico*. Institutional review board approval was not considered necessary as there were no studies involving volunteers or patients.

### **Design of the Xneuro 1.0 Software**

The planning and construction of the Xneuro 1.0 was based on well known methodological steps of software engineering.<sup>(13)</sup> The methodological path consisting of five stages: planning and definition requirements, scope definition, prototype creation, software creation, and implementation. The prototype testing required extensive tests and validations by the coordinator and advise-coordinator of the project.

An Unified Modeling Language (UML) diagram was developed (Figure 1) with the aid of the JUDE<sup>®</sup> System Design Tool.

Figure 1. Flowchart of development of the Xneuro 1.0 software.



SRS – Software requirements specification.

In parallel with the planning phase, an extensive literature review was carried out so that we had theoretical and conceptual bases about ICP, as well as its representation through computational mathematical models.

We used the Xlung 2.0 simulator as a model, since it addresses various principles of online simulation with a wide variety of complex mechanical ventilation scenarios, and its already being used for training health professionals and students in this field around the world for a decade. <sup>(14, 15, 16)</sup>

The mathematical formulas for determining the ICP and its relation with other physiological parameters were collected and plotted in tables. <sup>(17)</sup>

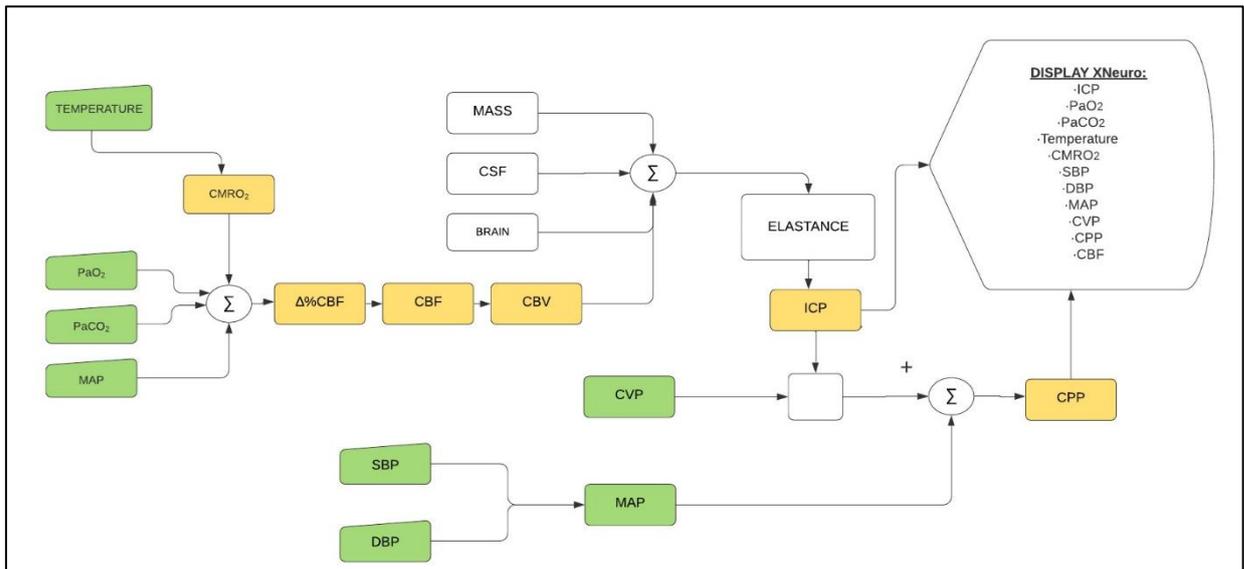
Since we observed some inconsistencies when testing previously published formulas, we derived new formulas from conceptual graphics already consolidated in the literature <sup>(18,19)</sup>. New mathematical equations were created by the technique of linear polynomial interpolation using graphics extracted from validated works on ICP physiology <sup>(20)</sup>. A senior mathematician was involved for this activity. The interpolated and derived equations are shown as well as the graphics that gave rise to the respective formulas (Figure S1 online data supplement).

In this study, simulations of ICP levels were modeled considering that the intracranial compartment is composed of four distinct volumes: brain (1150 ml), blood (75 ml), CSF (75 ml) and a "mass" (0 to 75 ml). When we do not have a mass there is a representation of a normal brain, which is the purpose of the Xneuro 1.0 while a mass other than zero represents an acute brain abnormality (for example, a tumor or hematoma). Therefore, the physiological intracranial volume in adults was modeled at 1300mL. A total intracranial volume greater than 1360mL represents a loss of self-regulatory capacity. Acute changes in the ICP are determined by the CBV, which is related to the CBF, and to the elastance (standard elastance is zero in the self-regulation zone). There is a linear relationship between CBV and CBF and that ICP is affected by acute changes in cerebral blood volume. As water makes up 80% of the volume of the brain, the density of the brain has been approximated to 1g / ml, which allows us to use the CBF units (ml / 100 g brain / min) alternately with the units (ml / 100 ml brain / min). <sup>(17,18)</sup>

The physiological parameters (CMRO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, MAP) in relation to the CBF

were used to calculate the total CBF according to the diagram shown in Figure 2. The average value adopted for the CBF is 52.5mL / 100 g brain / min, with the interval used in the literature comprising values ranging from 50 to 55mL / 100 g brain / min. <sup>(19)</sup> Percent change in CBF in relation to physiological parameters (CMRO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, MAP) are added or subtracted from 52.5ml /100g brain/min thus generating a relative percentage. The advantage of using the percentage in determining the CBF is that it allows us to modify the default CBF value without having to restructure the equations.

**Figure 2. Xneuro 1.0 model.**



Data that can be entered by the user: Temperature; PaO<sub>2</sub> – arterial partial pressure of oxygen (mmHg); PaCO<sub>2</sub> – arterial partial pressure of carbon dioxide (mmHg); MAP – mean arterial blood pressure (mmHg); DBP – diastolic blood pressure (mmHg); SBP – systolic blood pressure (mmHg). Data calculated: CMRO<sub>2</sub> – Cerebral metabolic rate of oxygen consumption (mL/100 mL brain/min); CBF – cerebral blood flow (mL/100 g brain/min); CBV - cerebral blood volume (mL/100 g brain/min); ICP - Intracranial pressure (mmHg); CPP - cerebral perfusion pressure. Others data: CSF - cerebrospinal fluid; CVP – central venous pressure (mmHg). For this model we adopt zero value for mass.

We started to link the formulas that would be used in the model. For this study, a dynamic spreadsheet was created in Excel<sup>®</sup> for the values of the following parameters: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperature, SBP, DBP, MAP. The system automatically calculates the values of CBF, CBV, ICP and CPP according to the new derived equations.

The screen interface was initially structured on paper, then the software Axure RP<sup>®</sup> (a design and diagramming, tool for creating diagrams, wireframes, prototypes and specifications for websites) was used as a modeling tool to develop the prototype and facilitate the preview and tests.

To facilitate simulation tests, the system was installed on a Network Server and can be viewed using web browsers (Firefox®, Google Chrome®, Safari®). After visually defining how the links would be established, functional expressions were structured to assist the software's programming process. These expressions represent, in a descriptive way, the links displayed on the maps elaborated with the aid of C-maps tools. Following the definition of how the software would work, the purely technical phase began, the development of the system, for which open source software was used: Eclipse® which is an Integrated Development Environment (IDE). The system was developed with Javascript® on the front end and Scala on the back end using Actors® (Akka).

## Results

The user interface of the Xneuro 1.0 is shown in Figure 3 which represents its main screen. It is a simple, dynamic and interactive interface, which has divisions in panels with different functionalities explained below. The prototype software was designed to work online through the domain: <https://xneuro.xlung.net/xlung> which allows mobility for the various members of the drafting team in the testing phase.

**Figure 3-** Main screen of XNeuro 1.0.



CBF – cerebral blood flow; CBV – cerebral blood volume; CMRO<sub>2</sub> – cerebral metabolic rate of oxygen consumption; CPP – cerebral perfusion pressure; CVP – central venous pressure; DBP – diastolic blood pressure; ICP – intracranial pressure; MAP – mean arterial blood pressure; SBP Systolic blood pressure; Temp (°C) – body temperature in Celsius.

The prototype software has an interface divided into panels with different functionalities. Xneuro is accessible in: <https://xneuro.xlung.net/xlung>. For teaching purposes, we number the panels and list them according to their functions.

Panel 1 - Intracranial pressure: in this session the user can enter physiological parameters that directly affect the ICP and CBF: values for PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperature, SBP, DBP, MAP can be chosen. MAP being calculated when entering values of SBP and DBP or generated through direct input with the value chosen by the user.

Panel 2 – Colored variables: this panel shows the numerical values of both the parameters chosen by the user (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Temperature, SBP, DBP, MAP), as well as the parameters calculated using the equations produced by mathematical modeling (CBF, CBV, CMRO<sub>2</sub>, ICP and CPP). In this panel we have the option to choose the visualization with color alert as well as without this alert - Figure 7 and 8. The alert consists of the colors green (physiological parameter), orange (moderate change) and red (sharp change).

Panel 3 – Monitors: this division shows an illustrative panel with the numerical value of the ICP and a figure of a human brain that changes in tone according to the ICP levels, following the color alert (red tones for increasing levels of ICP).

**Figure 4-** ICP variations effects on the brain tissue.



**Source:** <https://xneuro.xlung.net/xlung>. ICP – intracranial pressure. mmHg - millimeters of mercury.

Panels 4 and 5 - Graphs: these two panels show the set of dynamic graphs (Figure 12), which allow us to visualize the interrelationships of the physiological parameters that govern intracranial physiology. In this panel you can choose the option of automatic scales (on / off button) so that the graphs are automatically adjusted to the scale that favors the best visualization, there are also options for the animation speed of the graph in 7.15 or 30 seconds.

In addition to the panels, the prototype software has extra functionality that allows you to: freeze a simulation using the pause button at the top right of the simulator screen. The user can change the language of the simulator in the configuration options with versions in Portuguese, English and Spanish. All features are shown in a video in the online data supplement.

## **Discussion**

The Xneuro 1.0 is available online and can be accessed through the address <https://xlung.net/extras/projetos-de-inovacao>. This software can demonstrate the interplay among the main physiological determinants of the ICP physiology. Many different scenarios such as those involving cardiorespiratory and body temperature variations can be easily simulated and their effects on ICP can be seen in real time. This is a first version of this type of simulator. The configuration of different simulation scenarios can be implemented to reproduce the ICP physiology in commonly encountered situations in intensive care, emergency and post-operative units such as fever, hypothermia, hypoxemia, hyperoxia, hypocapnia, hypercapnia, hypertension and hypotension and combination of them. By viewing these panoramas and the interrelationships between these variables, both health professionals and students can better understand how they apply to the management ICP physiology, especially in critically ill patients. It has the potential to be used as a teaching tool in medical schools, online or presential courses. It may also stimulate the inclusion of ICP physiology into the curricula of health professionals' courses around the globe. Validation studies addressing its application for these purposes are now possible and certainly needed.

The creation of the Xneuro Software 1.0 arose from the demand for qualification in neurophysiology knowledge needed by health professionals, as well as students in this area. We are also based on the creation of theoretical and didactic substrate to formulate diversified strategies to train those who care for neurocritical patients, as well

as seeking to encourage students to develop clinical reasoning and critical judgment in professional practice. In this sense, the Xneuro has the potential to contribute to the teaching-learning processes involving applied physiology in clinical scenarios in neurology and critical care field.

The software development followed the software specification steps, aiming to meet the learning needs, according to the created requirements. The aim was to associate the use of technology with case studies to stimulate the development of skills in students in training, as well as in the instrumentalization of the professional already trained, providing visibility to actions in neurointensivism, supporting decision-making. Corroborating this proposition, the use of software as an ally in care planning tends to help the student/professional to apply or modify clinical judgment, support decision-making in the process of care for neurological patients, in addition to configuring itself in a learning tool with the potential to expand the knowledge of professionals.

For the practice and teaching of intracranial dynamics, the software allows for greater flexibility and individualization of the teaching-learning process, as it allows the user to edit/add various situations, as well as visualization in intuitive graphics that show the behavior of the parameters simultaneously.

The limitations of the present study are related to the low number of clinical situations that be simulated, as well as the fact that it was based on normal ICP physiology. In future versions, we will choose to create situations that involve pathological scenarios, including the intracranial mass effects such as those caused by hematomas or tumors. There is also the limitation of not having the representation of an ICP graph with its nuances and waveforms. The construction of this graphical representation is also planned for the future.

On the other hand, new functionalities capable of reducing barriers in the teaching-learning process in the care of neurological patients can be added in Xneuro as its use is implemented and validated for teaching brain physiology and new demands generated by the users, health professionals, professors and students.

**Conclusion**

We have developed, as far as we reviewed the literature, the first virtual online simulator of ICP physiology. It is currently available to be evaluated as a teaching tool for health professionals and students worldwide.

## ANEXO A – Certificado de registro de programa de computador



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
 DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

### Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512021000789-1**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 16/10/2020, em conformidade com o 52º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: Xneuro

Data de publicação: 16/10/2020

Data de criação: 10/10/2020

Titular(es): LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA; MARCELO ALCÂNTARA HOLANDA

Autor(es): LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA; MARCELO ALCÂNTARA HOLANDA

Linguagem: JAVA; JAVA SCRIPT

Campo de aplicação: ED-04; SD-07; SD-08

Tipo de programa: SM-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

2ff54794e27834595811bd6c02243686cefbaee119c065ee75df85ed2d9f47849d37ca3de7cf4a11e4dbb646510b41dd2a934e6d1c6028d3b85cf1e036b1020f

Expedido em: 27/04/2021

Aprovado por:  
 Carlos Alexandre Fernandes Silva  
 Chefe da DIPTO

**ANEXO B – Pedido de Registro de Marca de Produto**

23/04/2021 850210162744  
23:03  
  
29409171934365749

**Pedido de Registro de Marca de Produto e/ou Serviço de Livre Preenchimento (Mista)**

**Número do Processo:** 922736391

**Dados Gerais**

---

**Nome:** LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA  
**CPF/CNPJ/Número INPI:** 01333432356  
**Endereço:** RUA JOAQUIM NABUCO  
**Cidade:** Fortaleza  
**Estado:** CE  
**CEP:** 60125-120  
**País:** Brasil  
**Natureza Jurídica:** Pessoa Física  
**e-mail:** luizandersonband@gmail.com

**Dados do(s) requerente(s)**

---

**Nome:** LUIZ ANDERSON BEVILAQUA BANDEIRA  
**CPF/CNPJ/Número INPI:** 01333432356  
**Endereço:** RUA JOAQUIM NABUCO  
**Cidade:** Fortaleza  
**Estado:** CE  
**CEP:** 60125-120  
**País:** Brasil  
**Natureza Jurídica:** Pessoa Física  
**e-mail:** luizandersonband@gmail.com

---

**Nome:** MARCELO ALCANTARA HOLANDA  
**CPF/CNPJ/Número INPI:** 41908090391  
**Endereço:** RUA CEL. LINHARES, 170  
**Cidade:** Fortaleza  
**Estado:** CE  
**CEP:** 60170240  
**País:** Brasil  
**Natureza Jurídica:** Pessoa Física  
**e-mail:** marceloalcantara2@gmail.com

#### Dados da Marca

---

**Apresentação:** Mista  
**Natureza:** Produto e/ou serviço  
**Elemento Nominativo:** Xneuro  
**Marca possui elementos em idioma estrangeiro?** Não

#### Imagem Digital da Marca

---



A eventual deformação desta imagem, com relação à constante do arquivo originalmente anexado, terá sido resultado da necessária adequação aos padrões requisitados para a publicação da marca na RPI. Assim, a imagem ao lado corresponde ao sinal que efetivamente será objeto de exame e publicação, ressalvada a hipótese de substituição da referida imagem decorrente de exigência formal.

#### Especificação de produtos e serviços – Livre preenchimento

---

**Classe escolhida - NCL(11) 42**

Especificação pré-aprovada:

- Software como serviço [saas]

**Declaração de Atividade**

- Em cumprimento ao disposto no art. 128 da Lei 9279/96, o(s) requerente(s) do presente pedido declara(m), sob as penas da Lei, que exerce(m) efetiva e lícitamente atividade compatível com os produtos ou serviços reivindicados, de modo direto ou através de empresas controladas direta ou indiretamente.

**Classificação dos Elementos Figurativos da Marca - CFE(4), segundo a Classificação de Viena**

<b>Categoria</b>	<b>Divisão</b>	<b>Seção</b>	<b>Descrição</b>
2	1	1	Cabeças, bustos
2	9	23	Crânios
26	7	3	Círculos ou elipses com um ou mais triângulos e/ou linhas formando um ângulo
29	1	4	Azul
29	1	6	Branco, cinza, prateado

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações prestadas neste formulário são verdadeiras.

**Obrigado por acessar o e-Marcas.**

A partir de agora, o número 922736391 identificará o seu pedido junto ao INPI. Contudo, a aceitação do pedido está condicionada à confirmação do pagamento da respectiva GRU (Guia de Recolhimento da União), que deverá ter sido efetuado previamente ao envio deste formulário eletrônico, bem como ao cumprimento satisfatório de eventual exigência formal, (prevista no art. 157 da Lei 9.279/96), em até cinco dias contados do primeiro dia útil após a publicação da referida exigência na RPI (disponível em formato .pdf no portal [www.inpi.gov.br](http://www.inpi.gov.br)), sob pena do presente pedido vir a ser considerado inexistente.