CAPA

Sensor permite monitorar de modo não invasivo alterações no cérebro causadas por traumas e pela gestação

Ricardo Zorzetto, de São Carlos e Ribeirão Preto, SP

Passava um pouco das nove horas quando a neurocirurgiã Luiza da Silva Lopes acomodou-se em um banco de madeira e iniciou a primeira das três operações que faria na manhã daquela sexta feira, 16 de maio, em uma pequena sala do Laboratório de Neurocirurgia Pediátrica da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto. Com o bisturi em sua mão direita, realizou uma incisão firme, de pouco mais de um centímetro, no couro cabeludo da rata anestesiada e afastou a pele, os músculos e uma membrana fibrosa que recobre os ossos do crânio. Em menos de cinco minutos a área estava pronta para o biólogo Danilo Cardim instalar um pequeno sensor na superfície do crânio do roedor. Pelos 20 minutos seguintes, Danilo registrou as oscilações da pressão no interior do crânio do animal usando um aparelho portátil, atualmente em fase de aprimoramento, desenvolvido pelo grupo do qual faz parte na Universidade de São Paulo em São Carlos. Hoje estão em funcionamento cinco exemplares do protótipo, alguns sendo usados em testes experimentais em seres humanos.

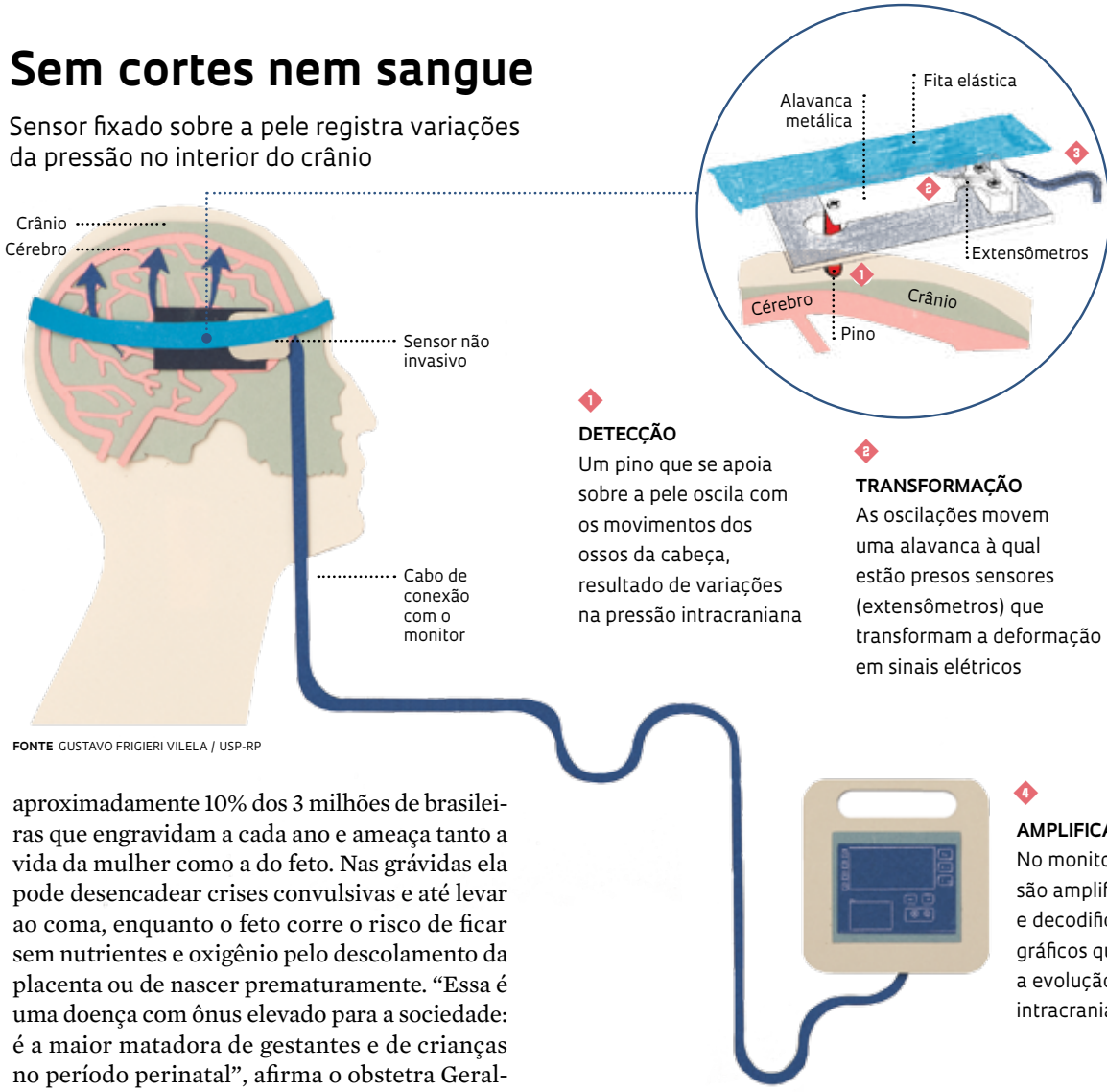
Um pouco mais tarde naquela manhã, Luiza repetiu o procedimento cirúrgico em outras duas ratas, desta vez prenhes, para que Danilo realizasse novas medições. Aqueles dados e outros coletados nas semanas anteriores seriam depois encaminhados para o físico-médico Brenno Cabella analisar usando uma série de ferramentas matemáticas sofisticadas. O objetivo do grupo é verificar se a pressão a que o cérebro está submetido no interior do crânio sofre alterações durante a gestação.

Caso a suspeita se confirme e a pressão apresente variações anormais, o trio, parte de uma equipe de quase 40 pessoas coordenada por um pesquisador incansável, o físico Sérgio Mascarenhas, de 86 anos, terá conseguido mais um indício de que está no caminho certo para tentar identificar precocemente – e, quem sabe, tratar de forma mais adequada – o problema de saúde que mais mata mulheres durante a gestação: a pré-eclâmpsia. Marcada pelo aumento da pressão arterial após a 22ª semana da gravidez, a pré-eclâmpsia atinge

ILUSTRAÇÃO MARIANA COAN

Sem cortes nem sangue

Sensor fixado sobre a pele registra variações da pressão no interior do crânio



1 DETECÇÃO
Um pino que se apoia sobre a pele oscila com os movimentos dos ossos da cabeça, resultado de variações na pressão intracraniana

2 TRANSFORMAÇÃO
As oscilações movem uma alavanca à qual estão presos sensores (extensômetros) que transformam a deformação em sinais elétricos

3 TRANSMISSÃO
Um cabo elétrico conduz os sinais captados pelo sensor não invasivo para um monitor

4 AMPLIFICAÇÃO
No monitor, os sinais são amplificados e decodificados, gerando gráficos que mostram a evolução da pressão intracraniana

FONTE GUSTAVO FRIGIERI VILELA / USP-RP

INFOGRÁFICO ANA PAULA CAMPOS **ILUSTRAÇÃO** MARIANA COAN

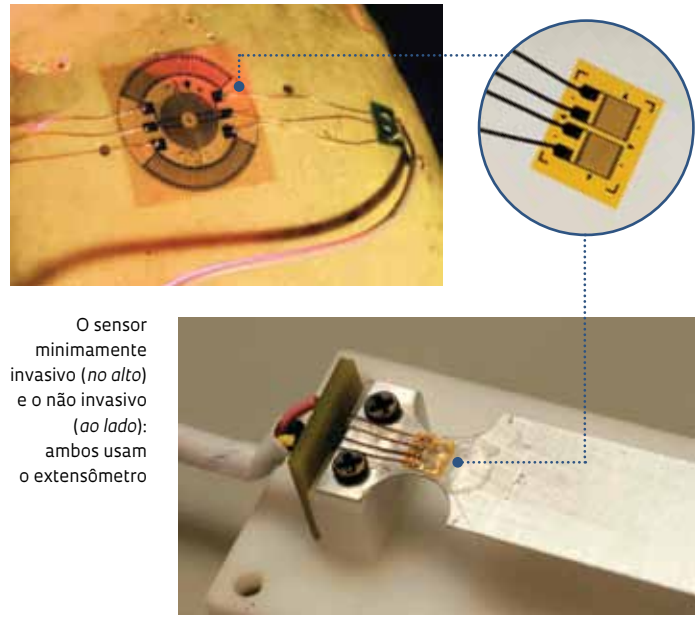
aproximadamente 10% dos 3 milhões de brasileiras que engravidam a cada ano e ameaça tanto a vida da mulher como a do feto. Nas grávidas ela pode desencadear crises convulsivas e até levar ao coma, enquanto o feto corre o risco de ficar sem nutrientes e oxigênio pelo descolamento da placenta ou de nascer prematuramente. "Essa é uma doença com ônus elevado para a sociedade: é a maior matadora de gestantes e de crianças no período perinatal", afirma o obstetra Geraldo Duarte, chefe do Serviço de Alto Risco do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da USP em Ribeirão Preto e colaborador de Mascarenhas nesse projeto. "A ciência ainda deve muito nessa área porque sabemos pouco a respeito dessa doença."

Enquanto aguardam o resultado dos experimentos com os roedores, Duarte e o obstetra Ricardo Cavalli planejam usar a segunda e mais recente versão do sensor de pressão intracraniana para iniciar o monitoramento das gestantes atendidas no Hospital das Clínicas da USP em Ribeirão. Totalmente não invasiva, a nova versão do sensor vem sendo desenvolvida e aperfeiçoada pela equipe de Mascarenhas na USP em São Carlos ao longo dos últimos quatro anos, com financiamento da FAPESP e do Ministério da Saúde. Diferentemente do sensor usado no teste com ratos, essa nova versão foi projetada para ser usada em seres humanos sem a necessidade de intervenção cirúrgica e, em abril deste ano, foi testada em um pequeno grupo de pacientes da unidade de cuidados neurocríticos do Hospital de São João, ligado à Universidade do Porto, em Portugal.

Feita de material plástico rígido e um pouco maior que uma caixa de fósforos, a nova versão do sensor é posicionada sobre a pele e o cabelo da pessoa acordada. Durante o monitoramento permanece presa por uma faixa elástica semelhante à usada pelos tenistas, que causa apenas uma leve pressão sobre o crânio, como a que sente quem usa um chapéu um pouco apertado. A nova versão do sensor funciona com base em um princípio bastante simples. Um pino que se apoia sobre a pele oscila com os movimentos microscópicos dos ossos da cabeça, resultado de variações na pressão intracraniana determinada em grande parte pela chegada de um maior volume de sangue ao cérebro e aos outros órgãos do encéfalo a cada batimento do coração. O deslocamento do pino move uma alavanca à qual estão presos sensores de deformação (extensômetros), que transformam a movimentação sutil em sinais elétricos, transmitidos para um equipamento que

os amplifica e exibe na forma de um gráfico em um monitor (*ver infográficos ao lado e na página seguinte*). O sensor atual representa um avanço importante em relação ao modelo anterior, embora o princípio de funcionamento seja o mesmo: ambos medem oscilações no volume craniano.

O primeiro sensor, usado nos experimentos com animais (ratos, coelhos e ovelhas) e também em testes iniciais com pacientes internados em unidades de terapia intensiva, exige um corte no couro cabeludo e a instalação do sensor na superfície do crânio. Começou a ser projetado em 2007 por Mascarenhas e foi desenvolvido pelo farmacêutico Gustavo Frigieri Vilela, na época aluno de doutorado de Mascarenhas em São Carlos. Ambos buscavam uma forma menos agressiva e invasiva de monitorar a pressão intracraniana, um dos parâmetros mais importantes que os médicos analisam em pessoas que sofrem traumas na cabeça e outros problemas no sistema nervoso central. Os valores da pressão intracraniana permitem saber se o cérebro e os outros órgãos do encéfalo estão recebendo a quantidade adequada de nutrientes e oxigênio e se as toxinas estão sendo eliminadas no ritmo que deveriam. Também permitem ter uma ideia de como o sistema nervoso central reage a condições anormais, como lesões provocadas por traumas na cabeça, que provocam edema; alterações no suprimento de sangue que ocorrem nos acidentes vasculares cerebrais (AVC) por isquemia ou hemorragia; desenvolvimento de tumores e distúrbios na circulação do líquido cefalorraquidiano ou liquor, que banha o encéfalo e a medula espinhal.



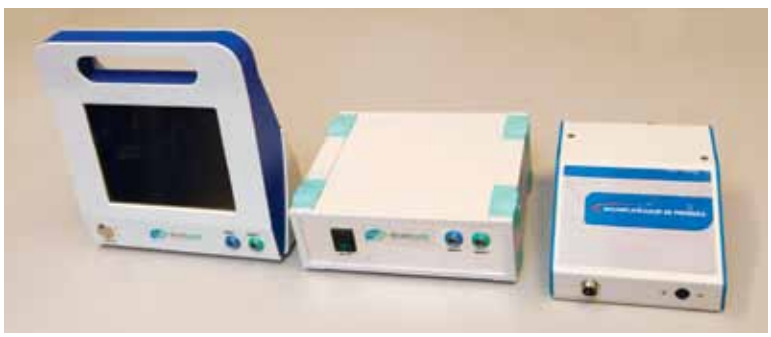
O sensor minimamente invasivo (*no alto*) e o não invasivo (*ao lado*): ambos usam o extensômetro

O método mais usado para medir a pressão no interior do crânio exige que se implante um sensor no cérebro, com risco de infecção

O método mais adotado de monitoramento da pressão intracraniana é considerado um tanto invasivo. Exige a abertura de um furo no crânio por meio da qual o neurocirurgião insere um sensor. O mais superficial fica próximo a uma das membranas que envolvem e protegem o cérebro. Já o mais profundo chega a penetrar cerca de oito centímetros, causando pequenas lesões no tecido cerebral e aumentando o risco de sangramento e infecções. "Em média, infecções e sangramentos ocorrem em 3% dos casos, o que é um risco aceitável do ponto de vista cirúrgico, mas piora o prognóstico de um doente já grave", diz o neurocirurgião Fernando Gomes Pinto, do Hospital das Clínicas da USP em São Paulo. "Conseguir uma forma de medir a pressão intracraniana não invasiva pode trazer grande benefício."

Mascarenhas começou a buscar um modo menos invasivo de monitorar a pressão intracraniana em 2006, segundo conta, "por inconformismo". Pouco tempo antes havia passado por uma delicada cirurgia para implantar uma válvula em uma das câmaras do cérebro e drenar o excesso de liquor. Inicialmente identificado como mal de Parkinson – o físico começou a apresentar dificuldade de caminhar e falhas de memória –, o problema de Mascarenhas era outro: hidrocefalia de pressão normal. Comum em idosos, é causada pelo acúmulo do líquido cefalorraquidiano nas câmaras do cérebro. Um adulto saudável produz meio litro, ou cerca de dois copos, de liquor por dia, um fluido transparente que banha todo o sistema nervoso central e o protege, amortecendo os impactos e removendo os metabólitos. Com a idade, o sistema de reabsorção do liquor pode deixar de funcionar adequadamente e o fluido se acumular, pressionando o cérebro. É um fenômeno semelhante ao que se observa na hidrocefalia infantil, que atinge uma em cada mil crianças e leva à deformação do crânio porque os ossos do crânio ainda não estão consolidados.

"Existem hoje no Brasil cerca de 300 mil válvulas como a que uso implantadas", conta Mascarenhas. "O problema é que em 30% dos casos



Do presente ao passado: três gerações de monitores da pressão intracraniana

FOTOS EDUARDO CESAR

elas entopem e precisam ser trocadas [por meio de cirurgia].” O que mais inquietava o físico era o fato de que uma das formas de avaliar o funcionamento da válvula exigia, de tempos em tempos, instalar um sensor de pressão intracraniana. “Eu não me conformava que, em pleno século XXI, ainda fosse preciso fazer um furo na cabeça para medir a pressão intracraniana”, recorda.

Mascarenhas decidiu, então, buscar uma alternativa. Consultando colegas de engenharia, descobriu que havia tempos a engenharia civil se valia de um pequeno dispositivo elétrico chamado extensômetro para avaliar sutis deformações em estruturas como as vigas de concreto ou de aço de uma ponte ou as colunas de um edifício. Em um teste inicial, Mascarenhas colou um extensômetro na superfície de um crânio humano emprestado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e inflou em seu interior um balão de aniversário. Ao balão acoplou um aparelho de medir pressão arterial (manômetro) e comparou os valores registrados no manômetro com os do extensômetro (*ver* Pesquisa FAPESP *nº 159*). Embora cada equipamento use unidades de medida diferentes – o manômetro marca em milímetros de mercúrio e o extensômetro, em volts –, os valores apresentaram o mesmo comportamento: cresciam linearmente à medida que aumentava a pressão e diminuíam igualmente quando a pressão baixava. Era um sinal de que as duas ferramentas mediam o mesmo fenômeno. Mas era preciso convencer os médicos, uma tarefa nada fácil.

Há pouco mais de dois séculos as escolas médicas ensinam que, uma vez consolidadas as articulações dos ossos da cabeça, o crânio se torna rígido e não sofre expansão. Quem primeiro propôs essa ideia foi o anatomista escocês Alexander Monro em 1783. Estudando animais, pacientes e cadáveres humanos, ele e seu aluno e colaborador, o também escocês George Kellie de Leith, postularam, entre outras coisas, que a caixa óssea que abriga o encéfalo, sangue e liquor era inexpansível nos adultos. Nesse conjunto de ideias que se tornou conhecido como doutrina Monro-Kellie, afirmaram ainda que, por não sofrer deformação, qualquer mudança no volume de um dos componentes (sangue, liquor ou tecido encefálico) levaria à alteração no volume em um dos outros, de modo que o volume total permanecesse constante.

Mascarenhas e seus colaboradores repetiram os experimentos com o balão e o crânio humano e demonstraram que a doutrina Monro-Kellie precisava ser revista. O sensor montado com o extensômetro não só detectou uma sutil dilatação do crânio (da ordem de micrômetros), proporcional ao aumento da pressão interna, como também registrou sua retração, também linear.

Mais que um número

Oscilações da pressão intracraniana permitem saber como evolui a resposta do cérebro a danos

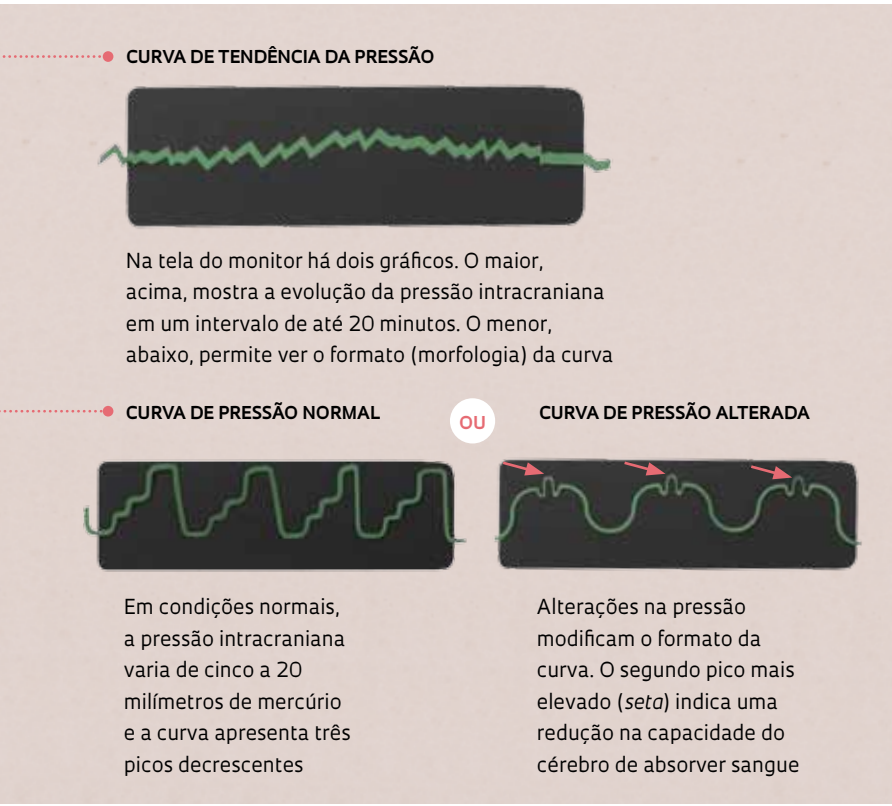
FONTE GUSTAVO FRIGIERI VILELA / USP-RP

Experimentos realizados com um balão de borracha demonstraram que o aumento da pressão dentro da cabeça faz o crânio dilatar

“Mostramos que o material não tinha uma memória da deformação, o que impediria o uso do extensômetro no sensor para monitorar a pressão intracraniana”, contou Mascarenhas durante uma longa conversa na manhã de 15 de maio na sede do Instituto de Estudos Avançados (IEA), que criou e dirige na USP de São Carlos.

Foram necessários quase quatro anos de tentativas até que uma revista científica aceitasse publicar os resultados. “Vários editores diziam que o trabalho era bom, mas desafiava um paradigma antigo e muito sólido da medicina”, contou Gustavo Vilela, coautor do artigo publicado em 2012 na *Acta Neurochirurgica*, durante a entrevista na sede do IEA.

Ao mesmo tempo que trabalhavam para aprimorar o sensor, Mascarenhas e Vilela se dedicavam a desenvolver um monitor portátil, para ser usado também fora das salas de cirurgia e UTIs. A versão atual do monitor – a terceira já produzida – traz todos os componentes eletrônicos embarcados. Pesando menos de dois quilos, tem a aparência de uma maleta com aproximadamente 30 centímetros de largura por 30 de altura e 15 de profundidade. Sua bateria suporta cinco horas de funcionamento e seu cartão de memória, que pode ser substituído, tem capacidade para armazenar informações de dias de monitoramento.



Em princípio, poderia ser usado por médicos ou paramédicos em uma ambulância para avaliar a pressão intracraniana de quem sofreu um acidente de trânsito antes de chegar ao hospital.

Além de todo o *hardware*, a nova versão do monitor abriga um programa que converte os sinais elétricos gerados pela pulsação do crânio em dois gráficos: o apresentado em um quadro maior mostra a evolução da pressão ao longo de um tempo que varia de cinco a 20 minutos, enquanto o segundo, que aparece em uma janela menor, permite observar o formato (morfologia) da curva num intervalo de tempo de poucos segundos. Esse gráfico é importante porque informa ao médico como o cérebro está respondendo aos danos. Os pesquisadores estimam que o equipamento todo (sensor e monitor), já com impostos, chegue ao mercado por cerca de R$ 3.500, quase 15 vezes mais barato do que os aparelhos usados nas formas invasivas de monitorar a pressão intracraniana.

"A versão anterior precisava ser conectada a um *notebook* e não passaria nos testes de emissão de radiação do Inmetro [Instituto Nacional de Metrologia]", conta Vilela. Com cinco unidades já produzidas, a versão mais nova do monitor está pronta para ser encaminhada para análises de qualidade e segurança no Inmetro. Os pesquisadores terão de aguardar a aprovação do instituto para em seguida submeterem à análise da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), necessária para que o equipamento seja liberado para a comercialização e o uso na prática clínica.

40
milímetros de mercúrio é o valor que marca o início da hipertensão intracraniana

Mesmo antes de passar por esses testes, no entanto, o equipamento já pode ser usado como produto para pesquisa.

"Nossa intenção é entrar no mercado universitário para ajudar a formar uma massa crítica sobre o produto", diz Vilela, um dos sócios de Mascarenhas na Braincare, empresa criada em janeiro deste ano para ser a fabricante legal do equipamento – a produção deve ficar a cargo de uma empresa terceirizada, a Cluster Tech, também de São Carlos. "Queremos dar o equipamento para as pessoas interessadas trabalharem e as deixar descobrir coisas, porque não temos tempo nem dinheiro para fazer todos os testes", afirma Mascarenhas. "A Braincare não quer fabricar, quer ser uma empresa que desenvolve ideias", completa Vilela.

O desenvolvimento de uma tecnologia totalmente nacional na área de saúde é algo demorado. Pode levar de 10 a 15 anos para cumprir todos os procedimentos de análise de segurança e custo-efetividade. E também um feito um tanto raro no país. "Em geral o desenvolvimento é incremental; sempre fomos compradores de tecnologia, por isso o déficit na balança comercial nessa área é negativo em cerca de R$ 10 bilhões", conta Paulo Henrique Antonino, coordenador-geral de equipamentos e materiais de uso em saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. "Se tudo o que o grupo de São Carlos está mostrando até agora se confirmar, será uma revolução", diz. "A expectativa é ter um produto para ser usado nos pacientes em rede de urgência e emergência pela praticidade." Antonino acredita que, se essa tecnologia passar por todos os estágios de aprovação e for incorporada à prática médica, ela pode ganhar o mercado global.

Os avanços para transformar o protótipo em produto devem-se, em boa parte, à interação dos pesquisadores da Braincare com os da Sapra Landauer, empresa de equipamentos de proteção radiológica criada por Mascarenhas em 1979 e dirigida por seus dois filhos, os físicos Paulo e Yvone. "A colaboração da Sapra é ajudá-los a pôr o pé no chão", disse Yvone durante uma conversa em maio na sede da Sapra, um prédio de dois andares a 10 minutos do *campus* da USP em São Carlos. "Na universidade, a tendência é tentar melhorar sempre e não ir para o mercado", explica. Em sua opinião, para que se consiga melhorar um produto é preciso ter algum retorno, até mesmo financeiro, do que já foi feito. "O mercado fala de volta para você", diz. "No caso desse equipamento, esse é um mercado que ainda será criado e precisamos saber o que o mercado vai querer."

ILUSTRAÇÃO MARIANA COAN **INFOGRÁFICO** ANA PAULA CAMPOS

A possibilidade de monitorar a pressão intracraniana de forma não invasiva é algo que se busca há tempos. "É o sonho de todo neurocirurgião e neurologista", afirma o neurocientista Esper Cavalheiro, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), que acompanha de perto os resultados do grupo de São Carlos. Há várias situações em que a elevação crônica da pressão intracraniana pode levar à perda neuronal, lembra o pesquisador, especialista em epilepsia. "As formas diretas de medir a pressão intracraniana são invasivas e as indiretas, como os exames de imagem, são apenas indicativas e não fornecem uma comprovação de que esse aumento de fato ocorre", explica. "Seria de grande ajuda para quem trabalha com pacientes refratários ao tratamento para epilepsia, que apresentam aumento da pressão intracraniana, em especial aqueles cuja doença de base é a neurocisticercose."

Outro grupo que pode se beneficiar de uma forma não invasiva de monitoramento é o das crianças com hidrocefalia, o acúmulo de liquor nas câmaras (ventrículos) cerebrais, que nos bebês causa, entre outras coisas, a deformação do crânio. "Há vários casos em que há dúvida se a válvula implantada para reduzir a pressão na hidrocefalia está funcionando bem", afirma o neurocirurgião pediátrico Sergio Cavalheiro, também da Unifesp. Antes que o equipamento do grupo de São Carlos seja liberado para uso na clínica, lembra o neurocirurgião, é preciso demonstrar que os efeitos medidos são decorrentes mesmo da dilatação do crânio, e não da distensão da pele. "Se a medição sobre a pele permitir o monitoramento fiel da pressão intracraniana, será fantástico", afirma.

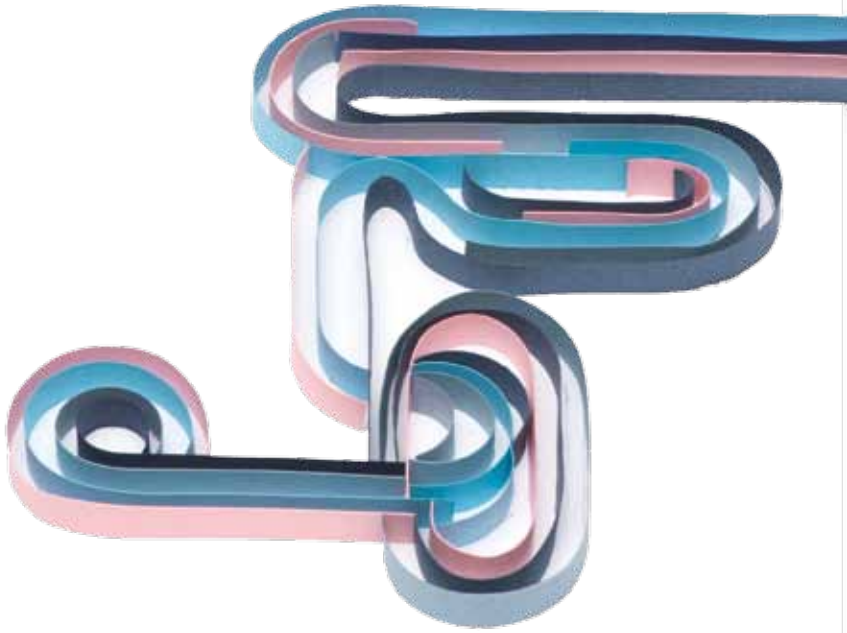
O sonho dos neurocirurgiões e neurologistas é obter uma forma não invasiva de monitorar a pressão intracraniana

O médico uruguaio Felix Rígoli, coordenador da área de tecnologia e inovação em saúde da Organização Pan-americana da Saúde (Opas) no Brasil, que também apoia a execução do projeto, vê nessa nova tecnologia a oportunidade de se abrir uma janela para o desconhecido. "Se for possível medir a pressão intracraniana de modo não invasivo, poderemos fazer o monitoramento continuado e tentar descobrir o que ocorre em problemas como Alzheimer e até enxaqueca", diz. Nesses casos, haveria questionamento ético da necessidade de realizar um procedimento cirúrgico para medir a pressão intracraniana. Para Rígoli, a forma não invasiva de monitorar também permitiria conhecer os níveis normais da pressão intracraniana nas pessoas saudáveis, algo que ainda se desconhece. "Pode acontecer o mesmo que ocorreu com a pressão arterial dois séculos atrás, quando, ao se conseguir uma forma de medir a pressão fora do corpo, criou-se toda uma linha de possíveis aplicações, inclusive na prevenção de doenças."

Com cinco exemplares da nova versão do equipamento funcionando, os pesquisadores de São Carlos e Ribeirão Preto agora trabalham para coletar dados em pacientes e tentar demonstrar que o monitoramento não invasivo e a técnica invasiva medem o mesmo fenômeno. Em abril deste ano Gustavo Vilela e o engenheiro Rodrigo Andrade passaram um mês na cidade do Porto, onde usaram o novo equipamento para monitorar a pressão intracraniana de oito pacientes e comparar suas medições com os dados obtidos pela técnica invasiva. As 850 horas de registro estão agora sob a análise de Brenno Cabella, em Ribeirão. Os resultados preliminares, apresentados em um congresso internacional realizado em Cingapura em novembro de 2013, sugerem que as duas estratégias medem a mesma coisa. "Em alguns casos, a correlação foi altíssima", conta Cabella. Mas ainda são precisos muito mais casos, talvez algumas centenas, para que a reprodutibilidade das medições seja avaliada.

"Nessa fase, a investigação está na transição entre o refinamento técnico e a investigação animal para a fase clínica de avaliação com doentes", conta Celeste Dias, coordenadora da unidade de cuidados neurocríticos do Hospital de São João, na cidade do Porto. "Aqui começa minha maior contribuição: colaborar na investigação clínica", diz a médica intensivista. Ela conheceu o trabalho dos pesquisadores de São Carlos em 2010 em um congresso internacional e os colocou em contato com a equipe de Marek Czosnyka, da Universidade de Cambridge, na Inglaterra, renomado

especialista em análise da pressão intracraniana com quem Celeste Dias já colaborava. Em outubro Danilo Cardim vai para Cambridge, onde fará doutorado no grupo de Czosnyka. O biólogo brasileiro, que em seu mestrado avaliou a variação da pressão intracraniana em ratos epilépticos, levará na bagagem dois exemplares do equipamento não invasivo para fazer o monitoramento da pressão intracraniana em pessoas que sofreram acidente vascular cerebral ou trauma e confrontar com os registros da técnica invasiva.



Além do trauma, do acidente vascular cerebral e da hidrocefalia, problemas que sabidamente exigem a averiguação da pressão intracraniana, os pesquisadores pretendem ampliar a verificação desse parâmetro para outros problemas de saúde nos quais nada se sabe sobre o comportamento da pressão intracraniana, como a pré-eclâmpsia.

Em São Carlos e Ribeirão Preto, a expectativa de Cavalli, Duarte e a equipe de Mascarenhas é de que o monitoramento não invasivo forneça algum sinal que sirva de indicador precoce do risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Hoje estão disponíveis no mercado testes que medem o nível de dois compostos do sangue. Mas eles só permitem saber se a mulher desenvolverá essa forma de hipertensão típica da gestação no máximo três semanas antes de a pressão sanguínea começar a subir e surgirem sintomas como dores de cabeça, tontura e confusão mental. "Há uma grande dificuldade de encontrar um preditor que funcione bem e mais precocemente", conta Cavalli, que retornou em março de um estágio na Universidade Harvard, onde investigou a eficácia desses marcadores sanguíneos. "Queremos encontrar um indicador que permita saber já no início da gestação quem tem maior risco de desenvolver o problema", diz.

Estudo-piloto avaliou a viabilidade de usar o novo sensor em gestantes em busca de sinais de pré-eclâmpsia

No início de maio Cavalli realizou um estudo-piloto com voluntárias para avaliar a aplicabilidade do sensor não invasivo. Em apenas uma tarde, os pesquisadores monitoraram a pressão intracraniana de oito gestantes. "Vimos que é muito simples e rápido", diz.

"Se conseguirmos antecipar o diagnóstico, podemos triar as pacientes com risco de desenvolver pré-eclâmpsia e também acompanhar a evolução do tratamento", afirma Duarte, que planeja para breve um teste clínico com o monitor não invasivo para acompanhar a evolução da pressão intracraniana de gestantes ao longo da gravidez e comparar com os marcadores sanguíneos disponíveis.

Embora não haja dados na literatura científica associando a pré-eclâmpsia a alterações na pressão intracraniana, Duarte conta que há indícios de que isso possa ocorrer. "Pode ser que não encontremos nada, mas pode ser que se consiga algo que ninguém ainda obteve", diz Duarte. "Se der certo, talvez seja possível ajudar a reduzir a taxa de mortalidade perinatal e materna." ■

Projetos

1. Desenvolvimento de um equipamento para monitoramento minimamente invasivo da pressão intracraniana (nº 08/53436-2); **Modalidade** Programa Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (Pipe); **Pesquisador responsável** Sérgio Mascarenhas Oliveira (Sapra/S.A.); **Investimento** R$ 221.430,90 (FAPESP).

2. Registro e comercialização de um equipamento para monitoramento minimamente invasivo da pressão intracraniana (nº 11/51080-9); **Modalidade** Programa Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (Pipe); **Pesquisador responsável** Sérgio Mascarenhas Oliveira (Sapra/S.A.); **Investimento** R$ 165.647,77 (FAPESP).

3. Desenvolvimento de sensor não invasivo, *hardware* e *software* para monitoramento de pressão intracraniana em pacientes com hidrocefalia e acidente vascular cerebral (nº 12/50129-7); **Modalidade** Programa Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (Pipe); **Pesquisador responsável** Gustavo Henrique Frigieri Vilela (Sapra/S.A.); **Investimento** R$ 219.948,02 (FAPESP).

Artigo científico

MASCARENHAS, S. *et al.* The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochirurgica**. 2012.