



Universidade Federal de São Carlos

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS Departamento de Fisioterapia –
Dfisio**

**Diferença da complacência intracraniana entre homens e mulheres após
inclinação negativa da cabeça em indivíduos saudáveis**

Aluna: Eloisa Soares Michaliski

Orientador: Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo

Co-orientadora: Rafaella Mendes Zambetta

São Carlos – SP

2024

Resumo

A NASA retomou explorações espaciais após meio século, com a viagem tripulada a Marte sendo a mais longa até o momento. Estudos médicos buscam melhorar as condições de viagem dos astronautas selecionados, considerando que viagens espaciais afetam os sistemas vitais do corpo humano. Alterações no sistema nervoso central e deficiências visuais foram relatadas, com diferenças entre os sexos. A Pressão Intracraniana (PIC) é uma preocupação relevante, pois a ausência de gravidade terrestre aumenta a PIC e o volume intracraniano, impactando visão, equilíbrio, coordenação motora, memória e raciocínio. Monitorar a PIC é essencial para avaliar a adaptação do corpo humano durante viagens espaciais, considerando essas diferenças. **Objetivo:** Identificar se há diferença da morfologia da PIC (relação P2/P1) entre homens e mulheres no repouso em posição supina e após head-down tilt em -6° . **Metodologia:** Foram incluídos 42 indivíduos saudáveis e ativos, de ambos os sexos, na faixa etária de 25 a 45 anos, e que estavam de acordo com os critérios de elegibilidade. Foram realizados exame de sangue e Teste de Exercício Cardiopulmonar, seguidos do monitoramento não invasivo da PIC em três posições: pré, tilt e pós. **Análise estatística:** Foram aplicados os testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) e homogeneidade (Levene). O teste de Friedman foi aplicado para verificar se houve diferença para a variável relação P2/P1 da PIC entre as posturas supino, -6° de inclinação e pós inclinação, e se existe diferença entre os sexos durante as três posturas. Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5% e um intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Neste estudo, confirmou-se a hipótese inicial de que ambos os grupos teriam aumento da relação P2/P1 após a inclinação de -6° , embora em magnitudes diferentes. A diferença significativa na morfologia da onda da PIC ocorreu no grupo masculino, observada tanto no momento pré ($p=0,038$) quanto no pós ($p=0,038$), contrariando uma das expectativas iniciais (Figura 3). Além disso, quando comparados ambos os grupos, o momento tilt não demonstrou diferença significativa ($p=0,292$). **Conclusão:** Não foram encontradas diferenças significativas dentro dos grupos feminino ($p=1,000$) e masculino ($p=1,000$), mas a comparação entre os grupos feminino e masculino durante a posição supina pré e pós-inclinação de -6° revelou uma diferença significativa surpreendentes na morfologia da onda da PIC ocorrida no grupo masculino.

Palavras-chave: hipertensão intracraniana, inclinação de cabeça para baixo, medicina aeroespacial, microgravidade, simulação de microgravidade, sistema nervoso central.

Abstract

The NASA has resumed space explorations after half a century, with the crewed mission to Mars being the longest to date. Medical studies aim to improve the travel conditions for selected astronauts, considering that space travel affects vital systems in the human body. Alterations in the central nervous system and visual impairments have been reported, with differences between sexes. Intracranial Pressure (ICP) is a relevant concern during space travel, as the absence of Earth's gravity increases ICP and intracranial volume, impacting vision, balance, motor coordination, memory, and reasoning. Monitoring ICP is essential to assess human adaptation during space travel, considering these differences. **Objective:** To identify whether there is a difference in PIC morphology (P2/P1 ratio) between men and women at rest in the supine position and after head-down tilt at -6° . **Methodology:** 42 healthy and active individuals of both sexes, aged 25 to 45 years, who met eligibility criteria, were included. Blood tests and Cardiopulmonary Exercise Testing were performed, followed by non-invasive PIC monitoring in three positions: pre-tilt, tilt, and post-tilt. **Statistical analysis:** Normality (Kolmogorov-Smirnov) and homogeneity (Levene) tests were applied. The Friedman test was used to verify differences in the P2/P1 PIC ratio among supine, -6° tilt, and post-tilt positions, as well as differences between sexes during all three positions. A significance level of 5% and a confidence interval of 95% were considered for all analyses. **Results:** In this study, the initial hypothesis that both groups would have an increased P2/P1 ratio after -6° tilt was confirmed, although in different magnitudes. The significant difference in PIC waveform morphology occurred in the male group, observed both in the pre-tilt ($p=0.038$) and post-tilt ($p=0.038$) moments, contrary to initial expectations (Figure 3). Additionally, when comparing both groups, the tilt moment did not show significant differences ($p=0.292$). **Conclusion:** No significant differences were found within the female ($p=1.000$) and male ($p=1.000$) groups, but the comparison between female and male groups during the supine position and post-tilt at -6° revealed a surprising significant difference in PIC waveform morphology in the male group.

Keywords: intracranial hypertension, head-down tilt, aerospace medicine, microgravity, microgravity simulation, central nervous system.

SUMÁRIO:

<u>1. INTRODUÇÃO</u>	<u>4</u>
<u>2. OBJETIVO</u>	<u>9</u>
<u>3. HIPÓTESES</u>	<u>9</u>
<u>4. METODOLOGIA</u>	<u>9</u>
4.1. ASPECTOS ÉTICOS	9
4.2. CÁLCULO AMOSTRAL	10
4.3. PARTICIPANTES E RECRUTAMENTO	10
<u>4.4. ELEGIBILIDADE E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA</u>	<u>11</u>
4.4.1. Exames Laboratoriais de sangue	
4.4.2. Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP)	
<u>4.5. DESENHO EXPERIMENTAL</u>	<u>13</u>
<u>4.6. AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA</u>	<u>14</u>
4.6.1. Análise da Pressão Intracraniana	
<u>5. ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	<u>16</u>
6. RESULTADOS	16
<u>7. DISCUSSÃO</u>	<u>17</u>
<u>8. CONCLUSÃO</u>	<u>20</u>
<u>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>21</u>

1. INTRODUÇÃO

Após meio século a *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), dos Estados Unidos, volta a fazer explorações espaciais ambiciosas, a viagem tripulada a Marte é a mais longa até o momento. Com o lançamento bem sucedido do rover Perseverance da NASA em 30 de julho de 2020, estão mais perto de identificar melhor as fontes naturais do Planeta Vermelho, como a água(26). Com esses voos espaciais de longa duração, cada vez mais estudos médicos estão sendo desenvolvidos a fim de proporcionar uma melhor condição de viagem aos astronautas selecionados, com o objetivo de menor impacto na saúde da tripulação e conseqüentemente o sucesso da missão(23).

Diante de estudos atuais desenvolvidos, temos trabalhos analisando a fisiologia do astronauta e suas respostas frente à microgravidade. Há evidências de que viagens espaciais podem causar alterações nos sistemas vitais do corpo humano, principalmente no sistema nervoso central, que podem gerar graves danos durante ou após as viagens espaciais. Algumas alterações relatadas são a redução da substância branca e cinzenta no cérebro e cerebelo, atingindo o desempenho sensorio-motor fundamental(11,14).

Considerando que em meio ao ambiente terráqueo há evidências das diferenças neurológicas e sensoriais gerais entre homens e mulheres, uma revisão da literatura foi conduzida a fim de identificar diferenças entre os sexos no meio aeroespacial(16). Foram identificadas características próprias do gênero com relação à adaptação ao espaço, mudanças cardiovasculares, imunológicas, sensorio-motoras, musculoesqueléticas, reprodutivas e comportamentais. Um dos achados é a síndrome da pressão intracraniana com deficiência visual que há predominância significativa no sexo masculino(20). A observação de que casos clinicamente significativos de comprometimento visual tem uma predominância em astronautas masculinos pode estar relacionada a vários fatores, incluindo maior conformidade vascular em mulheres, o que poderia ser justificada por proteção hormonal devido ao estrogênio e progesterona e a idade ligeiramente mais jovem de astronautas femininas em comparação com astronautas masculinos. Diferenças relacionadas aos hormônios sexuais podem afetar a conformidade vascular e as alterações do volume plasmático(16).

A Síndrome da Pressão Intracraniana Associada a Problemas Visuais (VIIP - do inglês *Visual Impairment Intracranial Pressure*) é um dos riscos de saúde mais graves relacionados ao voo espacial atualmente e se manifesta com mudanças anatômicas oculares que variam de leves, como achatamento do globo ocular, a sintomas clinicamente significativos, como edema do disco óptico. Essas mudanças correspondem a uma variedade de alterações na função visual, como mudanças

hipermetrópicas e pontos cego aumentados. O estudo, “*The impact of sex and gender on adaptation to space: executive summary*” realizado por Saralyn Mark e colaboradores(2014)(16) identificou dois membros da tripulação que apresentaram aumento da Pressão Intracraniana (PIC) acima de 25 cmH₂O após punções lombares realizadas pós-voo. A elevação prolongada da PIC pode causar perda de acuidade visual a longo prazo e afetar potencialmente a função neurológica. A NASA possui um programa de pesquisa recém-desenvolvido com o objetivo de identificar a fisiopatologia subjacente ao VIIP, o que permitiria o desenvolvimento de medidas preventivas. Atualmente, 82% dos astronautas masculinos são afetados (14 de 17 estudados) em comparação com 62% dos astronautas femininos (5 de 8 estudados)(16).

Ademais, pesquisas focadas em entender a intolerância ortostática em astronautas estão em andamento, investigando as implicações decorrentes de voos espaciais. Esta condição, que se manifesta como a incapacidade de permanecer em pé sem desmaiar por períodos prolongados, apresenta uma incidência significativamente maior em mulheres(16). Além disso, alguns astronautas apresentam instabilidade vestibular pós-voo, o que dificulta ainda mais o ortostatismo. Estudos conduzidos pela NASA e outras agências espaciais estão analisando a maior incidência de enjoo de entrada e durante a movimentação no espaço em astronautas do sexo feminino. Esses estudos investigam como a instabilidade vestibular pós-voo, causada pela intolerância ortostática imediata, contribui para esse fenômeno(10).

Uma possível explicação para essa diferença de gênero é que as mulheres têm mais distúrbios vestibulares como vertigem devido a terem menos axônios mielinizados no nervo vestibular e possuem também uma resistência vascular reduzida nos membros inferiores em comparação aos homens. Ademais, mulheres apresentam uma perda maior de volume plasmático durante o voo espacial, contribuindo para a hipotensão ortostática(21, 29). Existem outras diferenças de gênero conhecidas que afetam o sexo feminino(20). Por exemplo, em resposta ao estresse, as mulheres respondem caracteristicamente com um aumento na frequência cardíaca e os homens respondem com um aumento na resistência vascular(16). Avaliando a crescente presença de mulheres astronautas e não somente a de homens, como era em anos anteriores, é substancialmente necessária a revisão dos riscos e cuidados médicos essenciais a partir dessas diferenças adaptativas, a fim de identificar benefícios e riscos potenciais nas vidas de astronautas de ambos os sexos. Observa-se que ainda não existem muitos estudos fundamentados em analisar os diferenciais entre os gêneros, durante as missões espaciais de longa duração(10,7).

Dada a crescente duração dos voos espaciais humanos, uma questão importante a ser analisada é a PIC. O redirecionamento de Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) para a cavidade

craniana, causado pela ausência da gravidade terrestre, faz com que a PIC e o volume intracraniano aumentem, e podem causar prejuízos oculares e nervosos, como piora do equilíbrio, coordenação motora, memória, raciocínio, entre outros, devido à compressão das estruturas intracranianas. A monitorização da PIC durante viagens espaciais é de grande relevância para ser usada como parâmetro para estas alterações cerebrais e funcionais.(12)

A estabilidade da PIC depende da complacência intracraniana, a qual é determinada pela relação entre o volume e pressão intracranianos, ou seja, é a capacidade da cavidade craniana e de seu conteúdo em suportar o aumento de volume sem alterar a PIC. Existem algumas estratégias compensatórias para manter a PIC estável, como diminuição do FSC e aumento da reabsorção do Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Porém este recurso é limitado e após seu esgotamento, um pequeno aumento do volume causa aumento exponencial da PIC (12,13).

A manobra postural de inclinação com a cabeça para baixo realizada em uma mesa ortostática, conhecido como “head-down tilt test” em inglês, baseia-se em causar uma inclinação negativa de modo que a porção superior do corpo fique mais baixa que a porção inferior, redirecionando o fluxo sanguíneo dos membros inferiores para o tórax superior, membros superiores e, especialmente, para a cavidade craniana (Figura 1)(28,35). Esse fenômeno é análogo ao que ocorre no corpo humano em ambientes de exposição à microgravidade(13,15). A intensidade desse efeito aumenta proporcionalmente ao ângulo de inclinação da mesa ortostática. A literatura sugere(28) que o ângulo ideal para simular os efeitos fisiológicos da microgravidade varia entre -4° e -15° . A escolha do ângulo específico depende do objetivo da análise. Para efeitos imediatos, inclinações maiores, como -12° ou até mesmo -15° , podem ser usadas. Já para efeitos crônicos, o ângulo ideal é de aproximadamente -6° . É importante destacar que esse intervalo de inclinação é seguro para induzir o aumento da pressão intracraniana (PIC) sem causar compressão mecânica do coração e dos pulmões, minimizando a sobrecarga sobre estes sistemas.

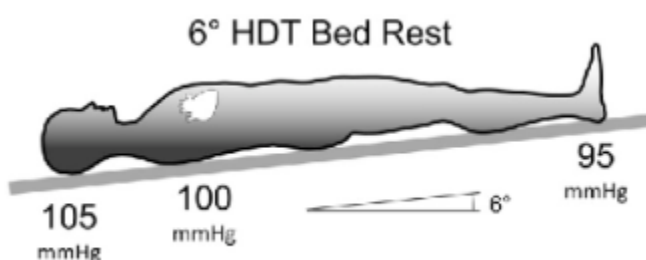


Figura 1: Manobra postural de inclinação com a cabeça para baixo realizada em uma mesa ortostática “head down tilt” -6° . Fonte: HARGENS; VICO, 2016(35).

Relacionados a este aumento da PIC, além do acometimento motor e cognitivo, encontram-se também as complicações visuais observadas em astronautas em ambiente espacial. O estudo SPACECOT (13) concluiu que a inclinação negativa da cabeça (HDT) também causa alterações na anatomia e fisiologia craniana que estão associadas à diminuição da complacência intracraniana. Esse dano visual foi abordado pela NASA, (16) e redefinida como Síndrome Neuro-ocular Associada a Voos Espaciais (SANS).

A síndrome da pressão intracraniana com deficiência visual é discretamente mais prevalente em homens(16). Estudos compararam comportamentos, funções neurossensoriais e aspectos cardiovasculares entre astronautas do sexo masculino e feminino, investigando como essas adaptações estão relacionadas ao gênero(20,21). A deficiência visual, em homens e maior conformidade vascular em mulheres quando expostos à microgravidade, sugere a necessidade de examinar outros fatores ligados ao sexo e gênero. Principalmente, por essas condições estarem diretamente associada à pressão intracraniana (PIC) e a mudanças comportamentais e de saúde ocorridas em ambos os sexos durante voos espaciais(10,16).

A teoria Monro-Kellie (17) afirma que o interior do crânio é formado por três componentes principais: FSC(22), LCR e parênquima encefálico (tecido cerebral). Embora essa teoria tenha sido invalidada pela hipótese de que a caixa craniana é uma estrutura rígida e não expansível, ela proporcionou informações valiosas. Atualmente, compreendemos que quando há uma situação de baixa complacência cerebral e o aumento do volume intracraniano não é solucionado por estados auto regulatórios dos componentes cerebrais (12), o constante aumento da PIC pode ocasionar em uma diminuição da pressão de perfusão cerebral (PPC) (2,12) e do FSC (7), comprometendo as funções cerebrais (2,7) e podendo levar ao quadro de hipertensão intracraniana(12,24). A investigação dessas alterações tornaram necessárias a criação de estratégias de monitoramento da PIC durante as viagens espaciais (22) para que o entendimento sobre autorregulação cerebral e suas implicações em astronautas possam ser fundamentadas.

Uma maneira de monitorar e analisar a pressão intracraniana (PIC) é observando as características das ondas da PIC. Através dessa análise morfológica, é possível identificar alterações na complacência cerebral e na evolução da hipertensão intracraniana(6). Uma variável crucial relacionada à complacência intracraniana é a relação entre as três ondas da PIC: P1, P2 e P3. Em condições normais, espera-se que a morfologia siga a ordem $P1 > P2 > P3$ (Figura 2). No entanto, durante mudanças patológicas na complacência cerebral, as ondas P2 e P3 podem se elevar, igualando-se à P1 inicialmente e, em casos extremos de aumento da PIC, até ultrapassando-a. Nessas situações, as ondas perdem sua conformidade habitual, tornando-se visualmente

homogêneas(18).

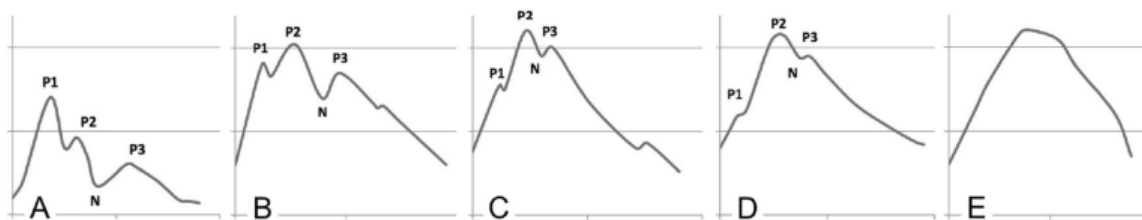


Figura 2: Morfologia da onda da PIC, cenário A: sendo a conformidade normal das ondas ($P1 > P2 > P3$) e os cenários B: potencialmente patológico, C, D e E exemplificando os patológicos com piora gradual. Fonte: CARLOTTA GINEVRA NUCCI et al., 2016.

Com base em estudos de aprimoramento da classificação morfológica das ondas da PIC, a classificação proposta estima a onda global da PIC e sua capacidade de refletir ou prever uma alteração na hidrodinâmica do LCR. No estudo realizado por Carlota Ginevra Nucci e colaboradores, validaram uma Rede Neural Artificial (RNA) que pode ser treinada para reconhecer eficientemente quatro diferentes morfologias de onda do LCR (12). Foi observada que a relação das ondas ($P1 > P2 > P3$) é o ideal para se manter uma homeostase positiva (6,18). P2 está relacionada diretamente a complacência intracraniana, portanto, se existe alguma alteração no pulso da pressão intracraniana é possível identificar através da morfologia das ondas, onde essa relação se inverte ($P1 < P2 < P3$).

Atualmente, o método padrão ouro para monitoramento da PIC é realizado de forma invasiva com um cateter intraventricular. No entanto, esse método traz riscos de infecção e hemorragia e é necessariamente preciso dar-se em um hospital com equipamento adequado e equipe especializada. Visando o monitoramento em astronautas o uso desse equipamento é inviável no espaço. Há outros equipamentos não invasivos, como o Doppler Transcraniano (TCD), Eletroencefalograma (EEG) e Imagem por Ressonância Magnética (MRI), no entanto, trazem medidas indiretas e não tão precisas da PIC, pois não foram desenvolvidos para esse fim, inferindo por meio de outras variáveis os seus resultados(19,27,25).

O método de monitoramento da PIC de forma não invasiva desenvolvido pela empresa brasileira Brain4Care® demonstra sensibilidade e mais segurança em relação ao padrão ouro. O registro das curvas da PIC é feito por meio de um sensor de deformação extracraniana, acoplado ao couro cabeludo e analisado por meio de um equipamento eletrônico portátil de fácil manuseio e interpretação dos dados (25). Um estudo na área de hidrocefalia pediátrica (1) avaliou o dispositivo utilizando o método não invasivo para medir a pressão intracraniana baseando-se na razão $P2/P1$.

Os resultados foram positivos, apresentando sensibilidade de 80% e especificidade de 100% para prever hipertensão intracraniana em crianças com hidrocefalia, levando a necessidade de uma investigação para aplicações clínicas.

Além disso, o equipamento permite analisar a morfologia e o comportamento da PIC, por meio de cálculos das propriedades médias do pulso, exibindo parâmetros, como relação P2/P1, altura, área, posições de picos, tempo para pico, comprimento e pontos de inflexão, gerando informações sobre a complacência cerebral (9, 4). Destaca-se ainda sua segurança e validação fundamentada não havendo contra indicações ou danos ao paciente (4, 3). Desta forma, acredita-se que o equipamento Brain4Care é uma alternativa bastante viável para monitorização da PIC no espaço. A presente pesquisa avançou em relação ao entendimento da fisiologia e morfologia da PIC analisando as diferenças entre homens e mulheres, em medida de forma não invasiva, e em modelos de microgravidade.

2. OBJETIVO

- Identificar se há diferença da morfologia da PIC (relação P2/P1) entre homens e mulheres no repouso em posição supina pré inclinação, durante *head-down tilt* em -6° e após em posição supina novamente.

3. HIPÓTESES

- A relação P2/P1 da morfologia da onda da PIC é diferente entre homens e mulheres, sendo que mulheres têm valores mais elevados;
- Ambos homens e mulheres têm aumento da relação P2/P1 com a inclinação de -6° , porém em magnitudes diferentes.

4. METODOLOGIA

4.1. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto é de caráter transversal e foi realizado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras das Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012, do Conselho

Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde). O estudo está vinculado ao projeto “Efeito da inclinação Negativa da Cabeça Sobre a Pressão Intracraniana e Controle Cardiovascular em Indivíduos Saudáveis: Perspectiva para Viagens Espaciais”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) por meio da Plataforma Brasil (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/>), CAAE nº 14914819.0.0000.5504 e parecer nº 3.423.172.

4.2. CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral adotado para o estudo foi feito por meio do programa G*Power 3.1.9.4. Foram adotados os seguintes parâmetros: ANOVA de medidas repetidas de duas vias, tamanho de efeito de 0,25, alfa de 5%, poder do estudo de 95%. Consideramos dois grupos de estudo: Homens e Mulheres e medidas em repouso, em -6° de inclinação e no retorno . Além disso, foi estimada uma possível perda amostral de até 15%. Com isso, serão necessários 42 participantes, 21 em cada grupo. A variável usada para o cálculo foi a relação P2/P1 da morfologia de onda da PIC, pois é a variável desfecho deste estudo.

4.3. PARTICIPANTES E RECRUTAMENTO

Fizeram parte deste estudo, 44 voluntários saudáveis e ativos, de ambos os sexos, que estavam dentro dos critérios de elegibilidade (Tabela 1), com base em sua similaridade com astronautas e nos estudos relacionados à microgravidade. Os participantes foram recrutados a partir de divulgação na comunidade local em lugares como academias, Corpo de Bombeiros, Polícia Militar e centros esportivos, por meio de panfletos, cartazes e mídia eletrônica. Os voluntários receberam um laudo com os resultados das avaliações após o estudo.

Tabela 1: Critérios de Elegibilidade

<i>Critérios de inclusão</i>	
-	Idade entre 25 e 45 anos;
-	Saudável, por meio da confirmação pelo hemograma e exame bioquímico;
-	Que não faça uso de medicamentos controlados;

- Ativo, segunda a classificação de VO ₂ após o Teste de Exercício Cardiopulmonar.
<i>Critérios de não inclusão</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensão intracraniana idiopática; - Doenças crônicas (hipertensão arterial, doenças cardiovasculares ou metabólicas, arritmias, migrânea, doenças cerebrovasculares ou neurodegenerativas e doenças genéticas); - Presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares (IMC>30 kg/m², LDL<130 mg/dl, fumante, etilista, dependente químico ou realizar menos de 150 minutos de atividade física semanal);
<i>Critérios de exclusão</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos que apresentarem desconforto durante os testes; - Instabilidade do sinal que impossibilite a análise.

4.4. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para a caracterização da amostra, foi realizado o exame de sangue, para assegurar que os indivíduos eram aparentemente saudáveis. Foi realizado também o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) para assegurar que os voluntários fossem ativos, por meio do valor de VO₂, seguindo a classificação proposta pela American Heart Association (1972)(8), sendo que foram incluídos apenas indivíduos classificados com o condicionamento físico “Bom” ou “Excelente”.

4.4.1. Exames Laboratoriais de sangue

O exame de sangue (hemograma e exame bioquímico) foi feito após a triagem, em um laboratório especializado, com o objetivo de certificar que os voluntários estavam dentro dos critérios de normalidade, por meio da análise do hemograma, glicemia, triglicérides e colesterol. Os voluntários foram instruídos a fazer jejum de 12 horas antes do exame.

4.4.2. *Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP)*

O estudo TECP tem como objetivo avaliar o nível de atividade física de voluntários por meio da medição do Volume Máximo de Oxigênio (VO₂), de acordo com a classificação proposta pela American Heart Association (AHA on Exercise, 1972). Foram selecionados homens e mulheres que apresentaram um condicionamento físico considerado "Bom" ou "Excelente". É importante destacar que a boa capacidade física basal dos participantes é fundamental, pois indivíduos condicionados apresentam melhores adaptações cardiovasculares frente a diferentes estímulos (Hackney et al, 2015; Ploutz-Snyder et al, 2014).

O protocolo utilizado foi do tipo rampa, em um cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Lode BV, CORIVAL V3, Holanda), mantendo a cadência de 70 rotações por minuto. A carga foi aumentada de acordo com a equação de Wasserman et al., 1999 (Wasserman, 2012). O teste consistiu em 6 minutos de repouso, seguidos por 3 minutos de aquecimento com carga livre e, em seguida, o aumento da carga. A duração do teste variou de 8 a 12 minutos (Norsk, 2014) e os critérios de interrupção foram os propostos por Balady et al., 2010, que incluem dispnéia intensa, enjoo, arritmias ventriculares severas, incapacidade de manter as 70 rotações por minuto no cicloergômetro ou alterações no Eletrocardiograma (ECG) e Pressão Arterial (PA) considerados critérios de interrupção imediata quedas da PAS ou aumento da PAD >20 mmHg, em relação ao basal. (Balady et al., 2010).

Durante o teste, a pressão arterial foi aferida a cada dois minutos utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e um estetoscópio. A monitorização eletrocardiográfica de 12 derivações foi realizada ao longo do teste, através de um eletrocardiógrafo (Welch Allyn, NY, USA, CardioPerfect, Skaneateles Falls). Para avaliar a percepção subjetiva do esforço, após cada aferição de pressão arterial, foi utilizada a escala de BORG-CR10 (Borg, 1982).

As variáveis ventilatórias [produção de gás carbônico (VCO₂), índices de eficiência ventilatória e ventilação (VE)] e metabólicas [consumo de oxigênio (VO₂)] foram captadas através de um sistema de medida de fases expiratórias (Sensormedics Vmax 229, CA, EUA) e os dados foram processados em um software específico (Breeze Suite 7.1, MedGraphics – St. Paul, Minnesota, USA).

4.5. DESENHO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo observacional. Na primeira visita dos voluntários, foram passadas informações sobre o estudo e os participantes eram convidados a participar. Então, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e logo após responderam a um questionário sociodemográfico. Neste mesmo encontro, a altura e o peso dos participantes foram mensurados para o cálculo do IMC e informações como o método contraceptivo de escolha e o dia da fase folicular do ciclo menstrual, para mulheres, eram registrados. A identidade dos participantes foi preservada em qualquer forma de divulgação ou publicação.

Na segunda visita, os voluntários enquadrados nos critérios de inclusão realizaram o exame de sangue completo. Na última visita foi realizado o protocolo experimental, no qual foi realizada a inclinação negativa da cabeça (*head-down tilt*) em -6° , e os indivíduos tiveram a PIC monitorada antes, durante e após.

Primeiramente, os participantes foram posicionados na posição supina na mesa ortostática (Carci 1210) com fixação do tronco superior por faixas, evitando deslocamentos. O tempo total de coleta foi de 60 minutos, na qual os sujeitos permaneceram 15 minutos em inclinação neutra, para estabilização hemodinâmica e coleta de dados no estado basal do indivíduo; 30 minutos na inclinação negativa da cabeça de -6° na mesa ortostática; logo após retornou na inclinação neutra e permaneceu por mais 15 minutos, para a recuperação e estabilização do participante.

O protocolo foi realizado sempre em um determinado período do dia (das 14 às 20h). Nos dias de avaliação, a sala comportava temperatura e umidade relativa controladas, de 22°C a 24°C e 50% a 60% respectivamente. Estes controles são necessários para que não haja fatores que influenciam nos resultados das avaliações.

Os testes foram interrompidos caso o participante relatasse alterações sensoriais, queda de pressão, vertigem, náusea, cefaléia e desconforto nas articulações e/ou músculos. Também era possível haver interrupção dos testes a qualquer momento caso fosse o desejo do voluntário. O participante permaneceu em repouso na inclinação neutra até que seu estado clínico se estabilizasse e retornasse ao estado basal. Após a realização de todos os testes e de suas análises, os voluntários receberam um relatório com os resultados das avaliações, assim como uma cópia dos exames laboratoriais realizados.

4.6. AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

A PIC foi monitorizada por método não invasivo (PICni) e aconteceu de forma sincronizada, simultânea e integrada com a avaliação do controle dos sinais vitais, ou seja, foram captados os sinais da PIC conjuntamente com os sinais PA e frequência cardíaca. A partir de estudo piloto, foram escolhidos como pontos de referência o ponto central 5 (C5) e central 6 (C6), localizado nos hemisférios esquerdo e direito, respectivamente, e os sensores foram colocados acima deste ponto. Para o monitoramento da PIC, uma “headband” foi posicionada na calota craniana, contendo dois sensores fixados nas laterais do crânio (Figura 3).

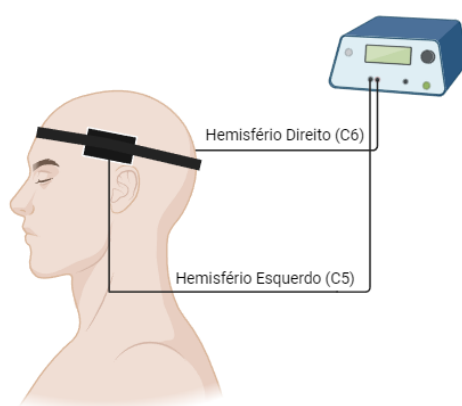


Fig. 3 Representação dos pontos C5 (hemisfério esquerdo), C6 (hemisfério direito)(Adaptado de Trans Cranial Technologies Ltda., 2012). (Fonte: arquivo pessoal)

Os sensores foram posicionados com base no posicionamento dos eletrodos utilizados no EEG, validado internacionalmente, no sistema 10/20 (19) (Trans Cranial Technologies Ltda, 2012). A localização dos pontos de referência é feita de acordo com a metodologia descrita no manual internacional do sistema 10/20 (Trans Cranial Technologies Ltda, 2012). Esta “headband” possui diferentes tamanhos para que possa ser ajustada a biotipos variados (Figura 4).

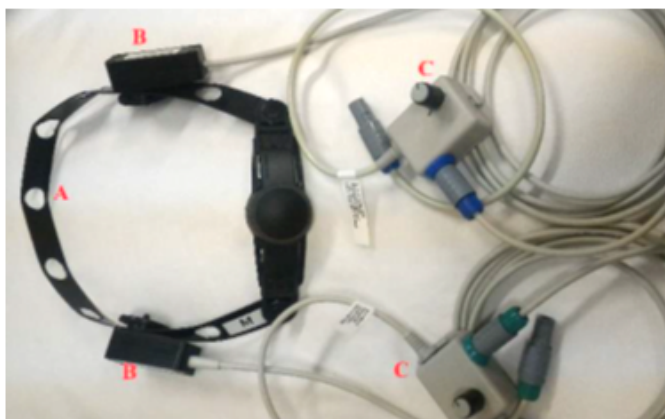


Figura 4: Equipamentos para monitoramento da PICni. A. headband; B. sensores; C. potenciômetro (Fonte: arquivo pessoal).

4.6.1. Análise da Pressão Intracraniana

A análise dos dados da forma de onda da PIC foi realizada pelo software Brain4care Analytics System. O software obtém uma média da onda de pulso da PIC em relação ao intervalo de tempo de interesse, utilizando um nível de significância de 95%. Inicialmente, foram separados os artefatos com base na relação de densidade espectral de potência com janelas (SNR) entre o componente pulsátil – sinal com frequências entre 0,5 e 3 Hz - e sinal bruto até 40Hz. Então, o sinal foi decomposto em componentes de tendência e pulsação. A tendência do sinal foi obtida pela subtração da componente pulsátil do sinal original filtrado por um filtro FIR que passa baixas de frequência de corte de 20Hz.

Foi identificado cada pulso do componente pulsátil utilizando a fase da transformada de Hilbert(5). Foi realizada uma segunda eliminação de artefatos ao identificar os pulsos que tiveram amplitude ou comprimento 65% acima ou abaixo das propriedades de pulso médias. Após a separação do pulso, foram alinhados repetidas vezes todos os pulsos válidos usando uma correlação linear entre cada pulso e o pulso médio. Este processo foi repetido até a média dos pulsos não sofrer alterações significativas. Subsequentemente, foi calculado o pulso médio de todos os pulsos alinhados válidos e seu intervalo de confiança correspondente por um método de reamostragem (Bootstrap) não paramétrico com 1000 replicações, com intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$). Posteriormente, foram calculadas as propriedades médias do pulso (altura, área, posições de picos, tempo para pico, comprimento e pontos de inflexão) por busca local de máximos numéricos e mínimos na forma de onda de pulso e suas derivadas. Os resultados foram usados como base para

comparação entre os dois sexos. A inferência estatística nas propriedades do pulso foi feita usando testes estatísticos não paramétricos.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise inicial dos dados foram aplicados os testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) e homogeneidade (Levene). Foi aplicado o teste de Friedman para verificar se há diferença para a variável relação P2/P1 da PIC entre as posturas supino pré inclinação, -6° de inclinação e após o retorno à posição neutra, e se existe diferença entre homens e mulheres durante as três posturas. Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5% e um intervalo de confiança de 95%.

6. RESULTADOS

Participaram 44 indivíduos (22 mulheres e 22 homens), com idade média de 32,02 (\pm 5,86) anos e IMC 22,56 \pm 2,32 (Tabela 2). Analisamos a relação P2/P1 da PIC nos três diferentes momentos de avaliação: repouso (pré tilt), inclinação de -6° (tilt), retorno a posição inicial (pós tilt).

Tabela 2 – Caracterização da amostra

	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m²)	VO₂ (ml/kg/ min)	P2/P1 pré -6	P2/P1 tilt -6°	P2/P1 pós -6
Homens	32,32 \pm 5,96	75,27 \pm 9,56	1,79 \pm 0,08	23,51 \pm 2,36	52,16 \pm 8,35	0,92 \pm 0,19	0,99 \pm 0,17	0,93 \pm 0,21
Mulheres	31,73 \pm 5,90	60,95 \pm 8,08	1,68 \pm 0,07	21,62 \pm 1,88	42,72 \pm 5,73	1,09 \pm 0,25	1,14 \pm 0,22	1,13 \pm 0,25
F \neq M	0,786	<0,001*	<0,001*	<0,005*	<0,001*	0,038*	0,292	0,038*

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. Asteriscos indicam significância estatística com $p < 0,05$. IMC (kg/m²): Índice de Massa Corporal; VO₂ (ml/kg/min): Volume máximo de oxigênio consumido por quilograma de peso corporal por minuto, medido durante exercício TECP; P2/P1: Relação da morfologia entre as ondas P2 e P1 da PIC nos momentos pré inclinação, durante e após. N = 44. F \neq M, resultados do teste estatístico entre sexo feminino e masculino.

Neste estudo, investigou-se a relação P2/P1 da morfologia da onda da Pressão Intracraniana

(PIC) em homens e mulheres saudáveis e ativos. Confirmou-se a hipótese inicial de que ambos os grupos teriam aumento dessa relação com a inclinação de -6° , embora em magnitudes diferentes. Surpreendentemente, a diferença significativa na morfologia da onda da PIC ocorreu no grupo masculino, observada tanto no momento pré ($p=0,038$) quanto no pós ($p=0,038$), contrariando uma das expectativas iniciais (Figura 4).

Foi utilizado o teste de Friedman para a comparação entre os momentos pré, tilt e pós, uma vez que os dados também não tiveram uma distribuição normal e eram uma comparação entre três momentos. Todavia, não houve diferença estatística para a comparação dentro dos grupos feminino ($p=1,000$), grupo masculino ($p=1,000$). E quando comparados ambos os grupos, o momento tilt não apresentou diferença significativa ($p=0,292$).

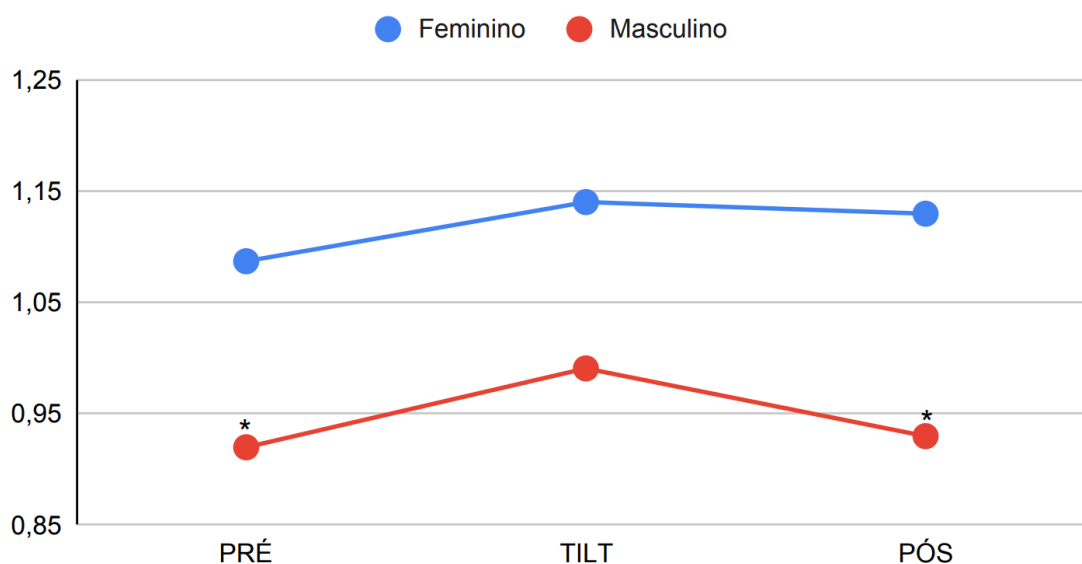


Fig 4. Gráfico dos valores da relação P2/P1 da PIC nos momentos pré e durante tilt de -6° e pós, considerando o grupo feminino (azul), grupo masculino (vermelho). P2P1_pre_6, momento pré inclinação negativa da cabeça em -6° ; P2P1_tilt_6; P2P1 pós, momento após inclinação negativa da cabeça em -6° . * $p<0,05$ comparando cada momento entre os dois grupos.

7. DISCUSSÃO:

Durante o período da pesquisa, todos os participantes do estudo, de ambos os sexos, tinham entre 25 e 45 anos, eram considerados saudáveis com base em exames de sangue e ativos segundo o Teste de Exercício Cardiopulmonar. Esses fatores são importantes para explicar as possíveis

alterações na Complacência Intracraniana Cerebral (CIC), indicadas pela morfologia das ondas da PIC. Em condições patológicas mais severas de diminuição da complacência, como no pós-AVE ou trauma cranioencefálico, as adaptações do FSC e LCR diminuem, resultando em uma elevação considerável da PIC, o que dificulta a análise pela morfologia das três ondas (10,16,21). Visto que em condições normais, espera-se que P1 seja mais alta que as demais ondas ($P1 > P2 > P3$)(6,18). No entanto, em condições que causam a diminuição da complacência cerebral, as ondas P2 e P3 se elevam, igualando-se inicialmente à P1 e podendo ultrapassá-la em casos mais graves, resultando em uma relação $P2/P1 > 1,000$, que é considerada alterada (18, 29,41).

Sabe-se que existem diferenças fisiológicas de adaptação e hormonais quando comparados os sexos na microgravidade (16), no entanto, essa discussão nos traz se há diferença observada em supino, através do comportamento da morfologia das ondas P2/P1 foi maior em mulheres, possivelmente devido às questões hormonais, lembrando que as mulheres apresentam maior conformidade vascular (30,31,32), o que poderia ser justificada por proteção hormonal devido ao estrogênio e progesterona e a idade ligeiramente mais jovem sugerindo que a CIC é influenciada pelo sexo, idade e tende a ser também pela gravidade, porém sem diferença estatisticamente significativa para essa última variável.

Diferenças relacionadas aos hormônios sexuais podem afetar, além da conformidade vascular, as alterações de perda do volume plasmático associados a redistribuição dos fluidos no corpo e afetando a regulação do fluxo sanguíneo. Além disso, a desidratação devido a fatores como a ingestão inadequada de líquidos e o estresse físico do ambiente espacial também pode contribuir para a perda de volume plasmático. Essas condições podem desempenhar um papel importante na predisposição à hipotensão ortostática pós-voos espacial, especialmente em mulheres, que parecem ser mais suscetíveis a essas alterações(16), o que pode explicar nossos achados.

Um estudo realizado apenas com uma amostra de mulheres analisou os efeitos dos contraceptivos orais (hormonais) e um grupo controle, focando nas reações adversas aos riscos cardiovascular e tromboembólico, fatores que podem elevar a PIC. Observou-se que mulheres em idade fértil, de 20 a 37 anos, adotam hábitos de vida como o consumo de bebida alcoólica e tabagismo, que elevam a PIC. Esse efeito é mais pronunciado em usuárias de contraceptivos orais combinados, devido aos riscos tromboembólicos e cardiovasculares que esses medicamentos podem apresentar. Esses riscos variam de acordo com o tipo do medicamento (isolado ou combinado) e a dosagem dos esteroides sintéticos ou naturais presentes, selecionados individualmente conforme a necessidade dessas mulheres (28,29).

Um estudo sobre hipotensão ortostática pós-voos espacial identificou três fatores que protegem astronautas masculinos da pré-síncope. Primeiramente, eles possuem maior resistência periférica total, tanto em posição supina quanto em pé. Em segundo lugar, mantêm o volume sistólico em posição ereta, independentemente das mudanças no volume plasmático. Esses achados sugerem que a atividade física e a condição física desempenham um papel crucial na adaptação cardiovascular dos astronautas, ajudando a manter a pressão arterial e o fluxo sanguíneo durante a transição para a posição vertical após o voo espacial (16). Diante disso, a boa capacidade física basal dos participantes foi fundamental, pois indivíduos condicionados apresentam melhores adaptações cardiovasculares e maior complacência (33,34).

Através desse estudo, foi revelado características distintas em relação à CIC entre os sexos tanto em supino quanto em HDT, sugerindo que sua monitorização em viagens espaciais é de grande relevância para garantir a saúde e a segurança de todos os astronautas. O estudo também sugere que em possíveis continuações desse estudo, a CIC seja olhada individualmente entre os sexos em diferentes cenários, mesmo em situação de repouso, como pacientes com elevação da PIC devido a uma condição patológica.

Embora se tenha alcançado resultados promissores esse estudo não está isento de restrições, dentre elas se destacam o tempo de exposição em HDT que pode ter sido limitado para termos alterações fisiológicas significativas, no entanto, que foi seguido desta forma a fim de não gerar danos irreversíveis aos voluntários, uma sugestão frente a isso é estudar o tempo ideal para contornar esses dois agravantes. Outro fator é a idade, a seleção da idade dos voluntários entre 25 a 45 anos pode ter sido uma restrição do estudo pensando que a questão hormonal nesse período tanto em homens quanto em mulheres sofre alterações significativas cardiovasculares e instabilidades metabólicas alterando a massa muscular. Uma sugestão para uma continuação do estudo é aumentar a faixa etária, tanto para alcançar indivíduos mais novos quanto mais velhos e identificar de forma precisa alterações ligadas aos hormônios e alterações ligadas estritamente a inclinação.

Em última análise, compreender as limitações do nosso estudo nos permite abordar questões mais profundas e desenvolver estratégias para serem superadas no futuro. Por exemplo, realizar uma análise dos hábitos de vida dos voluntários previamente e durante a coleta de dados oferece informações valiosas para aprimorar a metodologia e interpretar os resultados de forma mais abrangente.

8. CONCLUSÃO:

Nesse estudo, uma análise comparativa investigou a relação P2/P1 da morfologia da onda da Pressão Intracraniana (PIC) em homens e mulheres saudáveis e ativos. Confirmou-se a hipótese inicial de que ambos os grupos teriam aumento dessa relação com a inclinação de -6° , embora em magnitudes diferentes. Surpreendentemente, a diferença significativa na morfologia da onda da PIC ocorreu no grupo masculino, observada tanto no momento pré quanto no pós, contrariando uma das expectativas iniciais de que seria maior no grupo de mulheres. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas demais comparações realizadas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballesteros MFM, Frigieri G, Cabella BCT, de Oliveira SM, de Oliveira RS. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2017 Sep;33(9):1517-1524. doi: 10.1007/s00381-017-3475-1. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623520.
2. Barone DG, Czosnyka M. Brain Monitoring: Do We Need a Hole? An Update on Invasive and Noninvasive Brain Monitoring Modalities. *Sci World J*. 2014;2014:1–6.
3. Bollela VR, Frigieri G, Vilar FC, Spavieri Jr DL, Tallarico FJ, Tallarico GM, et al. Noninvasive intracranial pressure monitoring for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Braz J Med Biol Res [Internet]*. 7 de agosto de 2017 [citado 1º de abril de 2019];50(9). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2017000900501&lng=en&tlng=en
4. Cabella B, Vilela GH, Mascarenhas S, Czosnyka M, Smielewski P, Dias C, Cardim DA, Wang CC, Mascarenhas P, Andrade R, Tanaka K, Silva Lopes L, Colli BO. Validation of a New Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. *Acta Neurochir Suppl*. 2016;122:93-6. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3_18. PMID: 27165884.
5. Cyrous A, O'Neal B, Freeman WD. New approaches to bedside monitoring in stroke. *Expert Rev Neurother*. 2012 Aug;12(8):915-28. doi: 10.1586/ern.12.85. PMID: 23002936.
6. Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, Lavinio A, Guazzo E, Hutchinson P, et al. Intracranial Pressure: More Than a Number. *Neurosurg Focus*. maio de 2007;22(5):1–7.
Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41526-016-0001-9>
Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02257-w>
7. DONNELLY, J. et al. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Critical Care*, v. 20, n. 1, 5 maio 2016. Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1293-6>
8. Exercise AHAC on. Exercise testing and training of apparently healthy individuals: a handbook for physicians [Internet]. American Heart Assoc.; 1972. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=9o1qAAAAMAAJ>.
9. Folchini CM, Karuta SCV, Ricieri MC, Motta FA, Manços GR, Frigieri G, Maeda AK. From disease to noninvasive intracranial monitoring. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5):539-542. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0298. PMID: 35293558; PMCID: PMC9238343.
10. Goel N, Bale TL, Epperson CN, Kornstein SG, Leon GR, Palinkas LA, Stuster JW, Dinges DF. Effects of sex and gender on adaptation to space: behavioral health. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Nov;23(11):975-86. doi: 10.1089/jwh.2014.4911. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25259837; PMCID: PMC4235984.
11. Koppelmans V, Bloomberg JJ, Mulavara AP, Seidler RD. Brain structural plasticity with spaceflight. *Npj Microgravity [Internet]*. dezembro de 2016.
12. Koppelmans V, Erdeniz B, De Dios YE, Wood SJ, Reuter-Lorenz PA, Kofman I, et al. Study protocol to examine the effects of spaceflight and a spaceflight analog on neurocognitive performance: extent, longevity, and neural bases. *BMC Neurol [Internet]*. dezembro de 2013. Disponível em: <http://bmneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-13-205>
13. Kramer LA, Hasan KM, Sargsyan AE, Marshall-Goebel K, Rittweger J, Donoviel D, Higashi S, Mwangi B, Gerlach DA, Bershady EM; SPACECOT Investigators Group. Quantitative MRI volumetry, diffusivity, cerebrovascular flow, and cranial hydrodynamics during head-down tilt and hypercapnia: the SPACECOT study. *J Appl Physiol (1985)*. 2017 May 1;122(5):1155-1166. doi: 10.1152/jappphysiol.00887.2016. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28209740.

14. Lee JK, Koppelmans V, Riascos RF, Hasan KM, Pasternak O, Mulavara AP, et al. Spaceflight- Associated Brain White Matter Microstructural Changes and Intracranial Fluid Redistribution. *JAMA Neurol* [Internet]. 23 de janeiro de 2019; Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2018.4882>
15. Lipnicki DM. Baroreceptor activity potentially facilitates cortical inhibition in zero gravity. *Neuroimage*. 2009 May 15;46(1):10-1. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.039. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19457387.
16. Mark S, Scott GB, Donoviel DB, Leveton LB, Mahoney E, Charles JB, Siegel B. The impact of sex and gender on adaptation to space: executive summary. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Nov;23(11):941-7. doi: 10.1089/jwh.2014.4914. PMID: 25401937; PMCID: PMC423603
17. Mascarenhas S, Vilela GH, Carlotti C, Damiano LE, Seluque W, Colli B, Tanaka K, Wang CC, Nonaka KO. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:117-20. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4_21. PMID: 22327675.
18. Nucci CG, De Bonis P, Mangiola A, Santini P, Sciandrone M, Risi A, Anile C. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Mar;158(3):581-8; discussion 588. doi: 10.1007/s00701-015-2672-5. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26743919.
19. Nuwer MR. EEG topographic mapping and frequency analysis: techniques and studies in clinical setting. *Semin Neurol*. 1990 Jun;10(2):166-77. doi: 10.1055/s-2008-1041266. PMID: 2197688.
20. Platts SH, Bairey Merz CN, Barr Y, Fu Q, Gulati M, Hughson R, Levine BD, Mehran R, Stachenfeld N, Wenger NK. Effects of sex and gender on adaptation to space: cardiovascular alterations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Nov;23(11):950-5. doi: 10.1089/jwh.2014.4912. PMID: 25401939; PMCID: PMC4236093.
21. Reschke MF, Cohen HS, Cerisano JM, Clayton JA, Cromwell R, Danielson RW, Hwang EY, Tinggen C, Allen JR, Tomko DL. Effects of sex and gender on adaptation to space: neurose systems. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Nov;23(11):959-62. doi: 10.1089/jwh.2014.4908. PMID: 25401941; PMCID: PMC4236059.
22. Roberts DR, Albrecht MH, Collins HR, Asemani D, Chatterjee AR, Spampinato MV, Zhu X, Chimowitz MI, Antonucci MU. Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure as Indicated on MRI. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1746-1753. doi: 10.1056/NEJMoa1705129. PMID: 29091569.
23. Robertson JM, Dias RD, Gupta A, Marshburn T, Lipsitz SR, Pozner CN, Doyle TE, Smink DS, Musson DM, Yule S. Medical Event Management for Future Deep Space Exploration Missions to Mars. *J Surg Res*. 2020 Feb;246:305-314. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.065. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31731248.
24. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurologia*. 2015 Jan-Feb;30(1):16-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2012.09.002. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23246212.
25. Sharma VK, Wong KS, Alexandrov AV. Transcranial Doppler. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:124-140. doi: 10.1159/000448309. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27960192
26. Witze A. NASA has launched the most ambitious Mars rover ever built: here's what happens next. *Nature*. 2020 Aug;584(7819):15-16. doi: 10.1038/d41586-020-02257-w. PMID: 32733099.
27. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol*. 2018;141:31-76. doi: 10.1016/bs.irm.2018.08.008. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30314602.
28. Yuan P, Koppelmans V, Reuter-Lorenz PA, De Dios YE, Gadd NE, Wood SJ, Riascos R, Kofman IS, Bloomberg JJ, Mulavara AP, Seidler RD. Increased Brain Activation for Dual Tasking with 70-Days Head-Down Bed Rest. *Front Syst Neurosci*. 2016 Aug 23;10:71. doi: 10.3389/fnsys.2016.00071. PMID: 27601982; PMCID: PMC4993791.
29. Zhang LF, Hargens AR. Spaceflight-Induced Intracranial Hypertension and Visual Impairment: Pathophysiology and Countermeasures. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):59-87. doi: 10.1152/physrev.00017.2016. PMID: 29167331.

30. Donaldson L, Jhaveri A, Micieli J, Margolin E. Idiopathic intracranial hypertension in atypical demographics. *J Neurol Sci.* 2022 Jun 15;437:120271. doi: 10.1016/j.jns.2022.120271. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35525063.
31. Ferreira CZ. Monitorização de pressão intracraniana por método não invasivo, em mulheres que fazem uso de contraceptivo oral. 2019. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2019. <http://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/3208>
32. Bueno BF, Barbosa CR, Borato DCK, Velloso JCR. Elderly non invasive intracranial pressure monitorization: a report of wave morphology and cerebral compliance. *Brazilian Journal of Development.* 2021; 7(1):6952-6960. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-470>.
33. Hackney KJ, Scott JM, Hanson AM, English KL, Downs ME, Ploutz-Snyder LL. The Astronaut-Athlete: Optimizing Human Performance in Space. *J Strength Cond Res.* dezembro de 2015;29(12):3531–45.
34. Ploutz-Snyder LL, Downs M, Ryder J, Hackney K, Scott J, Buxton R, et al. Integrated Resistance and Aerobic Exercise Protects Fitness during Bed Rest. *Med Sci Sports Exerc.* fevereiro de 2014;46(2):358–68.
35. Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol.* 15 de abril de 2016;120(8):891–903.