



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde**

GUSTAVO BOTELHO SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DO VOLUME INTRACRANIANO
PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CRIANÇAS
COM CRANIOSSINOSTOSE NÃO
SINDRÔMICA USANDO TÉCNICA
VOLUMÉTRICA DE IMPRESSÃO 3D**

São José do Rio Preto

2024

Gustavo Botelho Sampaio

**AVALIAÇÃO DO VOLUME INTRACRANIANO
PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CRIANÇAS
COM CRANIOSSINOSTOSE NÃO
SINDRÔMICA USANDO TÉCNICA
VOLUMÉTRICA DE IMPRESSÃO 3D**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Soares Souza

São José do Rio Preto

2024

Sampaio, Gustavo Botelho
Avaliação Do Volume Intracraniano Pré E Pós-Operatório De
Crianças Com Craniossinostose Não Sindrômica Usando
Técnica Volumétrica De Impressão 3D/ Gustavo Botelho
Sampaio
São José do Rio Preto, 2024
146 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do
Rio Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr Antônio Soares Souza

1 Craniossinostose; 2. Volume intracraniano; 3. Avanço fronto
orbital; 4. Técnica cirúrgica H de Renier.

Gustavo Botelho Sampaio

AVALIAÇÃO DO VOLUME INTRACRANIANO
PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CRIANÇAS
COM CRANIOSSINOSTOSE NÃO
SINDRÔMICA USANDO TÉCNICA
VOLUMÉTRICA DE IMPRESSÃO 3D

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR

Presidente e Orientador: Antônio Soares Souza

2º Examinador: Vera Lucia Nocchi Cardim

3º Examinador: Marcelo Volpon Santos

4º Examinador: Carlos Eduardo Dall Aglio

Rocha

5º Examinador: Dionei Freitas de Moraes

Suplentes: Lucia Helena Neves Marques

Marcos Devanir Silva da Costa

São José do Rio Preto, 09/05/2024.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Tecnologias das impressoras 3d.....	20
1.1.1 Estereolitografia	20
1.1.2 Processamento digital de luz	21
1.1.3 Modelagem de deposição fundida	21
1.1.4 Sinterização seletiva a laser.....	22
1.1.5 Derretimento de feixe de elétrons	23
1.1.6 Sinterização a laser de metal direto	23
1.2 Desenvolvimento e crescimento do crânio.....	24
1.2.1 Origem embriológica dos ossos da abóboda craniana	26
1.2.2 Crescimento Craniano normal.....	28
1.2.3 Crescimento da base do crânio.....	30
1.2.4 Volume Intracraniano	30
1.2.5 Hipertensão intracraniana e craniossinostose.....	32
1.3 Tratamento cirúrgico da craniossinostose.....	33
1.3.1 Avanço fronto-orbital	33
2 OBJETIVOS	40
2.1 Objetivo geral	40
2.2 Objetivos específicos	40

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	41
3.1 Seleção dos pacientes e montagem dos grupos.....	41
3.2 Impressão 3d	42
3.3 Exame de tomografia	43
3.4 Análise estatística	44
3.4.1 Realização do cálculo volumétrico	45
4 RESULTADOS.....	49
4.1 Tipos de craniossinostose	49
4.2 Tempo até a realização do procedimento cirúrgico.....	50
4.3 Idade média de tempo de gestação em semanas.....	50
4.4 Idade média dos pacientes no momento da cirurgia.....	51
4.5 Cálculo da volumetria.....	52
4.5.1 Plagiocefalia.....	52
4.6 Trigonocefalia.....	55
4.7 Craniossinostose complexa	58
4.8 Braquicefalia	61
4.9 Escafocefalia.....	64
4.10 Cálculo da volumetria comparando as técnicas cirúrgicas.....	67
4.10.1 Avanço Fronto-orbital.....	67
4.10.2Técnica cirúrgica H de Renier.....	69
5 DISCUSSÃO	71

6 CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS.....	81
APÊNDICE A - MANUSCRITO DO ARTIGO A SER ENVIADO A PERIÓDICO PARA PUBLICAÇÃO	87
REFERÊNCIAS.....	95
ANEXO A	99
ANEXO B	103

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra ao professor Michel Zerah falecido em 2021. -“***quand on n’a pas de tête, on a des jambés.***”

AGRADECIMENTOS

Especialmente à todos os pacientes que participaram deste estudo.

À minha família, Gabriel Sampaio, Paulo Sampaio e Pábula Sampaio por cederem uma parte do nosso tempo para que eu pudesse realizar esta obra.

Ao meu orientador Prof. Dr Antônio por sempre me atender, ouvir e me ensinar.

Ao Gabriel Campos, por ajudar a contatar as famílias.

Ao Rene Perez que com sua arte pode proporcionar que este trabalho fosse concluído.

Ao Dr Linoel Curado Valsechi que me ajudou a realizar as cirurgias e cuidar dos pacientes.

À Pamela Beggiora que realizou as adaptações literárias no formato para publicação.

Aos instrumentadores Tatiane Fernandes Marangone de Jesus e Tiago dos Santos Souza e as enfermeiras Naiara Bottura de Moura Fonseca, Andrea Vieira, Grazieli Rodrigues Zanfolin Mazza e Ana Carolina Diogo da Costa.

Ao programa de Pós-graduação da FAMERP.

EPÍGRAFE

Quando vejo uma criança, ela inspira-me dois sentimentos: ternura, pelo que é,
e respeito pelo que pode vir a ser.

(Louis Pasteur)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Avanço Fronto-orbital com remodelamento frontal descrito por Daniel Marchac. Geralmente utilizada em plagiocéfalia e trigonocefalia.....	36
Figura 2. Avanço Fronto-orbital com remodelamento frontal descrito por Daniel Marchac, geralmente utilizada em Braquicefalia.....	37
Figura 3. Abas de configurações no programa Simplify3D para realizar a configuração da impressão dos modelos 3D.	42
Figura 4. Abas de configurações no programa Simplify3D para realizar a configuração da impressão dos modelos 3D	42
Figura 5. Impressora 3D SethiS4x utilizada para realizar as impressões dos modelos.	43
Figura 6. Visualização da programação pré-operatória, pós-operatória imediata e pós-operatória tardia, usando o programa Blender.....	44
Figura 7. Visualização da volumetria craniana usando o programa Blender...	47
Figura 8. Figura mostrando o molde craniano realizado no programa Blender	48
Figura 9. Gráfico mostrando os tipos de craniossinostose encontrados no estudo	49
Figura 10. Gráfico da média de dias de vida no momento do procedimento cirúrgico	50
Figura 11. Gráfico da idade média gestacional dos pacientes estudados.....	51
Figura 12. Gráfico da idade em meses dos pacientes estudados	52
Figura 13. Gráfico da média do volume craniano pré-operatório, pós-operatório imediato e após 3 meses do procedimento cirúrgico.	53

Figura 14. Gráfico da diferença de volume craniano entre os pacientes com trigonocefalia, considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em 3 meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de 3 meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-V	53
Figura 15. Gráfico da dispersão dos volume intracraniano pré-operatório dos pacientes estudados.	54
Figura 16. Gráfico da dispersão dos volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com plagiocefalia estudados.	55
Figura 17. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com plagiocefalia estudados.	55
Figura 18. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com trigonocefalia.	56
Figura 19. Diferença do valor do volume craniano nos pacientes com trigonocefalia.....	56
Figura 20. Gráfico da dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com trigonocefalia estudados.	57
Figura 21. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com trigonocefalia estudados.	57
Figura 22. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com trigonocefalia estudados.	58
Figura 23. Gráfico da diferença de volume craniano entre os pacientes com craniossinostose complexa considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em 3 meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de 3 meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-VPO	59

Figura 24. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com craniossinostose complexa.....	59
Figura 25. Gráfico da dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com craniossinostose complexa estudados.....	60
Figura 26. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com craniossinostose complexa estudados.....	60
Figura 27. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com craniossinostose complexa estudados.....	61
Figura 28. Gráfico da diferença de volume craniano entre os pacientes com braquicefalia considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em três meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-VPO.....	62
Figura 29. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com braquicefalia.	62
Figura 30. Gráfico da dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com braquicefalia estudados.	63
Figura 31. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com braquicefalia estudados.	63
Figura 32. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com braquicefalia estudados.	64
Figura 33. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com escafocefalia.	65

Figura 34. Gráfico da diferença de volume craniano entre os pacientes com escafocefalia considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em três meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-VPO.....	65
Figura 35. Gráfico da dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com escafocefalia estudados.....	66
Figura 36. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com escafocefalia estudados.....	66
Figura 37. Gráfico da dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com escafocefalia estudados.....	67
Figura 38. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes submetidos a avanço Fronto-orbital.	68
Figura 39. Gráfico da diferença de volume craniano entre os pacientes submetidos a cirurgia de avanço Fronto-orbital considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em três meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós.....	68
Figura 40. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes submetidos a técnica cirúrgica H de Renier.	70
Figura 41. Gráfico da diferença de volume craniano entre os pacientes submetidos a cirurgia H de Renier considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em 3 meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de 3 meses menos o volume pós-operatório i	70

LISTA DE ABREVIATURAS

2D: Duas dimensões

3D: Terceira dimensão

BMP: proteína morfogênica óssea

cm³: Centímetros cúbicos

DLM: Derretimento por feixe de laser

DMLS: Sintetização a laser de metal direto

EBM: Derretimento de feixe de elétrons

FDM: Modelagem de deposição fundida

LCD: Tela de cristal líquido

MAC: Machintosh

MB: Monobloco

ml: Mililitros

PC: computador

PIC: Pressão intracraniana

PLA: ácido polilático

PLGA: poli (ácido lático-co-ácido glicólico)

PPF: Poli fumarato de propileno

RM: Ressonância magnética

RVC: Redução do volume intracraniano

SLA: Estereolitografia

SLS: Sintetização seletiva a laser

TC: Tomografia computadorizada

TGF: Fator transformador crescimento

UV: Ultravioleta

VIC: Volume intracraniano

VP3: Volume pós-operatório em 3 meses

VPI: Volume pós-operatório imediato

VPO: Volume pré-operatório

RESUMO

Introdução: A cirurgia corretiva de craniossinostose apresenta vários desafios para os estudantes durante sua formação, com a obtenção de experiência prática sendo um dos principais obstáculos. O crânio é uma estrutura óssea muito complexa localizada na extremidade cefálica do corpo. O neurocrânio é formado pelas estruturas ósseas que circundam o cérebro garantindo assim a sua proteção. Durante os primeiros anos de vida o crânio cresce de forma exponencial. A compreensão do crescimento e desenvolvimento da forma craniana é essencial para monitorar o seu desenvolvimento, detectar anormalidades e avaliar os resultados a longo prazo da cirurgia de craniossinostose. **Objetivo:** Avaliar o volume intracraniano de pacientes com craniossinostose não sindrômica antes e depois do tratamento cirúrgico utilizando a impressão e programação 3D pré-operatória. **Casuística e Métodos:** Foram selecionados 36 pacientes operados de craniossinostose no hospital da criança e maternidade no período de 2019 a 2022. Dez pacientes foram excluídos. Realizado exame de tomografia pré-operatório, pós-operatório imediato e tardio (3 meses). Reconstruí-se os exames usando o programa Blender com cálculo do volume craniano. Impressão dos crânios em 3D usando impressora Sethi 3D. Avaliação dos resultados usando teste t de student com amostras independentes. **Resultados:** Dos 26 pacientes, com dez apresentando escafocefalia tratada com remodelamento craniano em "H" de Renier, cinco com trigonocefalia, cinco com plagiocefalia e dois com braquicefalia tratados com avanço fronto-orbital (AFO). Os volumes cranianos foram medidos antes e após a cirurgia. Para os pacientes submetidos ao tratamento "H" de Renier, houve um

aumento médio de 224 cm³ entre o pós-operatório tardio e o pré-operatório, com diferenças menores entre o pós-operatório imediato e o pré-operatório. Para os tratados com AFO, a diferença média entre o pós-operatório tardio e o pré-operatório foi de 138,8 cm³, enquanto entre o pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 129,7 cm³. **Conclusão:** O uso de medidas de forma 3D e volumétricas mostra que o crescimento cerebral não é normal em pacientes com craniossinostose de sutura única. Embora a compreensão do que causa a craniossinostose ainda esteja em evolução, parece claro, após a análise de forma e volume em 3D, que a correção cirúrgica para craniossinostose melhora as diferenças cerebrais entre pacientes com craniossinostose e controles saudáveis. O volume craniano ganho pelos pacientes submetidos a técnica H de Renier e AFO é significativo, mostrando que pode ser possível usar técnicas menos invasivas para aproveitar o ganho volumétrico natural dos pacientes.

Palavras-chave: Craniossinostose; Volume Intracraniano; Avanço Fronto-Orbital; Técnica Cirúrgica H De Renier.

ABSTRACT

Background: Corrective surgery for craniosynostosis presents several challenges to students during their training, with obtaining practical experience being one of the main obstacles. The skull is a very complex bone structure located at the cephalic end of the body. The neurocranium is formed by the bony structures that surround the brain, thus ensuring its protection. During the first years of life, the baby's skull grows exponentially. Understanding the normal growth and development of the cranial shape is essential for monitoring cranial development, detecting abnormalities, and evaluating the long-term results of craniosynostosis surgery. **Objective:** To evaluate the intracranial volume of patients with non-syndromic craniosynostosis before and after surgical treatment using preoperative 3D printing and programming. **Patients and Methods:** 36 patients who underwent craniosynostosis surgery at the Hospital da Criança e Maternidade from 2019 to 2022 were selected. Ten patients were excluded because they did not meet the prerequisites. Preoperative, immediate, and late postoperative (3 months) tomography examination was performed. Reconstructing the exams using the Blender program with cranial volume calculation. 3D printing of skulls using Sethi 3D printer. Evaluation of results using Student's t-test with independent samples. **Results:** The study involved 26 patients, with ten presenting scaphocephaly treated with Renier's "H" cranial remodeling, five with trigonocephaly, five with plagiocephaly, and two with brachycephaly treated with fronto-orbital advancement (FOA). Cranial volumes were measured before and after surgery. For patients undergoing Renier's "H"

treatment, there was an average increase of 224 cm³ between the late postoperative and preoperative stages, with smaller differences between the immediate postoperative and preoperative stages. For those treated with FOA, the average difference between late postoperative and preoperative stages was 138.8 cm³, while between immediate postoperative and preoperative stages was 129.7 cm³. **Conclusion:** The use of 3D shape and volumetric measurements shows that brain growth is not normal in patients with single suture craniosynostosis. Although the understanding of what causes craniosynostosis is still evolving, it seems clear after 3D shape and volume analysis that surgical correction for craniosynostosis improves brain differences between patients with craniosynostosis and healthy controls. The cranial volume gained by patients undergoing Renier's h technique and Fronto-orbital advancement is significant, showing that it may be possible to use less invasive techniques to take advantage of patients' natural volumetric gain.

Keywords: Craniosynostosis: Intracranial Volume: Fronto-Orbital Advancement Surgery: Renier's H Surgery.

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia corretiva de craniossinostose apresenta vários desafios para os estudantes durante sua formação, com a obtenção de experiência prática sendo um dos principais obstáculos. No passado, o treinamento em laboratório utilizando ovelhas cadavéricas era comum para aprimorar as técnicas cirúrgicas e o manuseio de ferramentas. No entanto, esses modelos de treinamento careciam de deformidades patológicas e não conseguiam simular emergências, como sangramentos do seio sagital superior.⁽¹⁾

A impressão tridimensional (3D) revolucionou a prototipagem rápida desde os anos 1980, permitindo a fabricação de modelos físicos 3D a partir de projetos assistidos por computador. Esse método de fabricação elimina estágios intermediários tradicionais, como ferramentas, cadeias de suprimentos e linhas de produção, permitindo a rápida e econômica tradução de conceitos em protótipos e produtos.⁽²⁾ A modelagem de deposição fundida (FDM) usa materiais termoplásticos que endurecem após a extrusão por aquecimento, enquanto a estereolitografia (SLA) emprega um laser ultravioleta (UV) de baixa potência para solidificar um polímero fotossensível líquido.

Nos últimos anos, a tecnologia de impressão 3D avançou consideravelmente, resultando na redução de custos de produção, melhoria na precisão dos objetos impressos e aumento da variedade de materiais para impressão. Essas melhorias possibilitaram a criação de uma variedade de produtos e disponibilizaram essa tecnologia até mesmo para uso doméstico. Na área médica, a impressão 3D está sendo cada vez mais utilizada para criar modelos, dispositivos e implantes personalizados, com potencial para aprimorar o cuidado ao paciente.

Especificamente, na neurocirurgia, a impressão 3D teve um impacto significativo, auxiliando na visualização de estruturas anatômicas complexas e no planejamento de procedimentos cirúrgicos delicados. Isso é crucial, já que a maioria dos métodos de imagem tradicionais, como raios-X, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), fornecem imagens em duas dimensões (2D) ou em um volume 3D em fatias 2D.⁽³⁾ A impressão 3D possibilita a reconstrução de estruturas anatômicas em modelos físicos 3D, facilitando o planejamento cirúrgico e a educação para pacientes e estudantes.

Além disso, a impressão 3D é aplicável ao desenvolvimento de simulações cirúrgicas realistas, que permitem uma prática segura e eficaz sem riscos para os pacientes. Essa tecnologia também tem sido utilizada para criar dispositivos cirúrgicos inovadores e implantes personalizados, melhorando a precisão e a eficácia dos tratamentos neurocirúrgicos. Com o avanço contínuo, os materiais biológicos também estão sendo explorados para criar estruturas biocompatíveis, que podem ser preenchidas com células do paciente para transplantes.

Em resumo, a impressão 3D tem demonstrado seu potencial em várias áreas da neurocirurgia, incluindo o planejamento cirúrgico, treinamento e educação, o desenvolvimento de dispositivos cirúrgicos e o avanço de implantes de engenharia de tecidos. O cálculo da volumetria craniana sempre foi um grande desafio, hoje com a evolução tecnológica é possível realizar o cálculo volumétrico com mais praticidade e assertividade. Diante disto a proposta deste estudo é utilizar a ferramenta de impressão 3D para realizar o cálculo volumétrico pré e pós operatório de crianças com craniossinostose não síndrômica.

1.1 Tecnologias das impressoras 3d

1.1.1 Estereolitografia

A estereolitografia (SLA) é uma das primeiras técnicas de impressão 3D usadas em simulação óssea na medicina. A alta precisão de fabricação do SLA permite a produção de estruturas nas escalas de micrômetros e nanômetros em comparação com dezenas e centenas de micrômetros para processos baseados em extrusão.⁽⁴⁾ O SLA também tem a capacidade de criar formas complexas com arquitetura interna e resolução de recursos extremamente alta ($\sim 1,2 \mu\text{m}$). O material poli fumarato de propileno (PPF) é comumente encontrado em SLA e tem sido usado para fabricar modelos 3D complexos com microestruturas controladas para a reconstrução de coelhos com defeitos cranianos.⁽⁵⁾

Embora a tecnologia SLA seja capaz de criar vários modelos avançados, há várias limitações nas aplicações de SLA. Em primeiro lugar, é difícil produzir modelos de tamanho micron devido a restrições na espessura da camada, o que pode fazer com que a resina polimerize parcialmente nas camadas inferiores.⁽⁴⁾

Em segundo lugar, apenas um número limitado de materiais comumente usados na engenharia óssea é compatível com SLA devido a restrições de viscosidade, estabilidade e índice de refração. E por lidar com células encapsuladas, existem alguns efeitos potencialmente citotóxicos devido ao iniciador e à irradiação com luz ultravioleta.⁽⁴⁾

Em terceiro lugar, também foi mostrado que o tamanho dos pixels de luz em alguns processos SLA também limita no plano criação de microestruturas.⁽⁶⁾ Embora o SLA indireto possa superar algumas dessas limitações, esses métodos podem ser caros e demorados, pois são usados mais materiais.

1.1.2 Processamento digital de luz

O processamento digital de luz (DLP) é semelhante ao SLA, pois cura a resina líquida usando a luz ultravioleta (UV), por tanto, a principal diferença entre as duas tecnologias é que o DLP utiliza um projetor DLP como forma de manipulação da fonte de luz UV, enquanto o SLA-LCD utiliza uma tela LCD para controlar a passagem dos leds UV. Impressão 3D DLP tem resultados semelhantes com SLA, porém apresentam melhor acabamento de impressão em peças curvadas e pequenas, potencializando peças totalmente mais cara e requer muito mais espaço e manutenção das impressoras, além de serem mais difíceis de calibração.

1.1.3 Modelagem de deposição fundida

A modelagem de deposição fundida (FDM) é um processo de impressão 3D que permite a fabricação de geometrias tridimensionais complexas baseadas em uma extrusão de filamento contínuo abordagem. O FDM funciona pela extrusão de pequenas esferas ou filamentos poliméricos em a forma de um termoplástico fundido a partir de um pequeno bico, que depois endurece pós-impressão para formar uma construção sólida.⁽⁷⁾ Portanto, o processo FDM pode produzir estruturas 3D complexas que são difíceis de criar por outras manufaturas tradicionais métodos como litografia e micro usinagem.

Para aplicações biológicas, materiais termoplásticos como PLA (poliácido láctico) e PLGA (ácido láctico-co-ácido glicólico), muitas vezes também combinados com outros biomateriais, têm sido usados com FDM para criar

andaimes de engenharia de tecidos com baixa temperatura de fusão.⁽⁸⁾ A impressão em FDM mostrou alto desempenho e biocompatibilidade.⁽⁹⁾

A impressão em FDM é a tecnologia de impressão 3D mais popular e barata no mercado brasileiro. Com baixo custo das impressoras 3D FDM, potencializa massa de peças com bastante variedade de produção. As desvantagens da tecnologia de impressão 3D FDM são a qualidade de impressão 3D comparada com outras tecnologias que podem ser problemáticas baseadas em precisão e calibração das máquinas, nas quais as linhas de impressão 3D são visíveis em forma de impressão mais próxima de todos os instantes, e podem ser vistas em forma de impressão quase todos os instantes, uma direção que o objeto outra (peças impressas com a tecnologia FDM têm tendência de falha nas linhas entre as camadas de impressão).⁽¹⁰⁾

1.1.4 Sinterização seletiva a laser

Sinterização seletiva a laser (SLS) é uma técnica de impressão 3D que utiliza um laser para sinterizar. A Operação que consiste na aglomeração e compactação de pós ou partículas muito pequenas, a altas temperaturas, mas abaixo da temperatura de fusão, para obter blocos ou peças sólidas, o pó, unindo assim o material para criar uma estrutura sólida. Para uso médico, a SLS pode fabricar diretamente modelos metálicos que promovem regeneração óssea para aplicações de suporte de carga.⁽¹¹⁾ Por isso, O SLS tem sido usado para fabricar modelos compostos bioativos com propriedades como as do osso trabecular.^(10,12-14) No entanto, a principal desvantagem do SLS é que as

temperaturas elevadas envolvidas no processo limitam as inclusões de células e biomateriais durante o processamento⁽¹⁵⁾.

1.1.5 Derretimento de feixe de elétrons

O derretimento de feixe de elétrons (EBM) é a forma de derretimento do metal parecer totalmente diferente, a tecnologia de impressão 3D DLM é utilizar de elétrons ao invés de um laser CO₂. Peças impressas com tecnologia EBM podem trazer bastante estabilidade mecânica, alta densidade de peça e velocidade de impressão. O pó de metal não utilizado pode ser reciclado. Distorção nas peças é comum com EBM, pois o processo de produção EBM passa pelas temperaturas altíssimas, necessitando bastante suporte de impressão 3D. Além da distorção, o volume de impressão é relativamente comparado com outras tecnologias de impressão 3D de metal.

1.1.6 Sinterização a laser de metal direto

Uma das tecnologias de impressão 3D de metal é uma sinterização a laser de metal direto, também conhecida como DMLS. Este processo pode ser usado para construir objetos de qualquer liga de metal, ao contrário de outras técnicas de impressão, que funcionam quase com materiais de liga de polímeros específicos ou usados três em polímeros ou ligas de metal específicos.⁽⁹⁾ A sinterização envolve um laser de metal envolvido em uma camada muito fina de pó de metal na superfície que deve ser impressa diretamente. Um laser atravessa lentamente e firmemente da superfície para a poeira, o que significa que dentro do metal são fundidas, mesmo que o metal não seja aquecido

completamente ou suficiente para permitir que derreta. Outras camadas de pó são aplicadas e sintetizadas, assim como um objeto, uma seção transversal de cada vez.

A principal vantagem do DMLS é o que produz os componentes residuais e os objetos internos que podem ser construídos para a proteção de pragas. Isto é extremamente importante para peças de metal que operarão sob alta tensão, como componentes aeroespaciais ou automotivas. Os componentes de metal fabricados que possam causar falhas nas partes de serem tratados termo fabricados para removedores de peças internas que possam causar falhas nas partes. A principal utilização do uso do DMLS, que agora tem sido limitada a suas aplicações de alta qualidade, como peças de alta qualidade de metal na indústria aeroespacial.⁽¹¹⁾

1.2 Desenvolvimento e crescimento do crânio

O crânio é uma estrutura óssea complexa localizada na extremidade cefálica do corpo. O neurocrânio é formado pelas estruturas ósseas que circundam o cérebro garantindo assim a sua proteção. O víscero-crânio forma as estruturas do rosto e pescoço. O próprio neurocrânio é subdividido em duas sub-regiões: a abóbada do crânio, corresponde a região superior do neurocrânio e a base representa a estrutura adicional.⁽¹⁶⁾

A abóbada do crânio consiste em vários ossos localizados logo abaixo da pele. Alguns destes ossos pertencem exclusivamente na abóbada enquanto outros participam em duas regiões cranianas. Assim, o osso parietal integra apenas a abóbada craniana. No entanto, o osso frontal tem duas regiões: uma

associada ao arco e outra que forma o teto da órbita. Isso vale para os ossos esfenoide, temporal e occipital que contribuem tanto para o arco quanto para a base do crânio. Em conclusão, a abóbada do crânio é formada pela escama frontal, o parietal, a lâmina ascendente da asa grande do esfenoide ou alisfenóide, a escama do temporal e a região camada supratentorial do osso occipital ou interparietal.

Os ossos da abóbada craniana ossificam-se de forma membranosa. Isso significa que a ossificação ocorre diretamente em um tecido conjuntivo, sem passar por uma fase cartilaginosa. Em humanos, a ossificação da abóbada começa por volta da oitava ou nona semana de gestação. O primeiro osso a se formar é o frontal, depois os interparietais, os alisfenóides, a escama temporal e, finalmente, os parietais.

O osso durante o seu desenvolvimento assume a forma de uma rede de espículas ósseas anastomosadas separadas por áreas não ossificadas. Isso nunca é observado durante a construção de a escala do temporal e do alisfenóide. Neste contexto, não sabe a razão para este tipo específico de desenvolvimento. Cada osso do arco cresce gradualmente até chegar em contato uns com os outros. No entanto, inicialmente os ossos não se juntam entre eles, mas são separados por uma área de tecido conjuntivo chamada de sutura.

Em humanos, as suturas se fecham após o nascimento. A primeira a sofrer essa modificação é a sutura metópica cuja fusão começa a ser visível aos três meses de idade em até 33% dos casos e é observada fechada em todos os indivíduos aos nove meses.⁽¹⁷⁾ As outras suturas começam a fechar muito mais tarde. Dependendo da sutura considerada (coronal, sagital e lambdoide), a idade

de início da oclusão varia entre 22 e 26 anos.⁽¹⁸⁾ Uma anormalidade no fechamento precoce da sutura leva à deformidade do crânio definida como craniossinostose. Essas fusões são geralmente pré-natais e a deformação induzida depende da sutura envolvida.

1.2.1 Origem embriológica dos ossos da abóboda craniana

Várias técnicas podem ser utilizadas atualmente para determinar a origem das células que compõem a abóbada do crânio. Os ossos da abóbada do crânio derivam de dois tecidos embriológicos diferentes: o mesoderma e a crista neural. Os dados obtidos por análise de linhagem em aves e mamíferos não são definitivos, no entanto, resumimos na maior participação probabilística desses tecidos embriológicos na formação do crânio em humanos.

As células da crista neural que contribuem para a formação dos ossos da abóbada após migrarem para sua localização terminal. Nas aves, as células seguem uma via subectodérmica⁽¹⁹⁾. No contrário, em roedores (ratos e camundongos), elas migram mais profundamente dentro do mesênquima.⁽²⁰⁾ Não sabemos nada sobre migração da crista neural cefálica em humanos. As rotas de migração são alinhadas no nível cefálico como em qualquer outro lugar do corpo que contenha moléculas da matriz extracelular. Algumas moléculas são permissivas para migração outras são suprimidas. Embora muitos sistemas sejam destacados no nível cefálico, seu envolvimento real permanece determinado.

No final de sua migração, as células se organizam entre o tubo neural formado pelo ectoderma superficial. Muitos tecidos interagem com essas células

para causarem a formação da membrana óssea. O tubo neural já está claramente estabelecido que desempenha um papel promotor na ossificação da abóbada do crânio como demonstrado pelos experimentos de ablação de regiões específicas do tubo neural.⁽²¹⁾ Os ossos frontais de galinhas se desenvolvem sob a influência do prosencéfalo e do mesencéfalo. Os ossos parietais das galinhas dependem do mesencéfalo e rombencéfalo. Esses dados mostram que o desenvolvimento anormal do cérebro leva ao desenvolvimento anormal secundário do crânio.

Um segundo tecido envolvido na morfogênese da abóbada do crânio é o ectoderma superficial. Se cultivarmos células mesenquimais cefálicas isoladas somos incapazes de gerar osso.⁽²²⁾ Quando cultivadas com o cérebro, as células mesenquimais se diferenciam em cartilagem. Apenas uma cultura com o ectoderma de superfície permite a geração de células ósseas.⁽²²⁾ Um dos sistemas moleculares que poderiam explicar dessa interação é o sistema canônico Wnt.

O terceiro tecido que participa das interações que levam à ossificação da abóbada craniana é a dura-máter. No camundongo, a dura-máter mantém a sutura na forma de um centro ativo de proliferação antes do nascimento, enquanto esse papel desaparece depois.⁽²³⁾ Múltiplos sistemas moleculares são provavelmente secretados pela dura-máter durante a organogênese. O papel exato do receptor II de TGF beta não pode ser estudado por simples invalidação porque essa manipulação genética leva a letalidade muito precoce. Por outro lado, a invalidação do gene nas células da crista neural e seus derivados (incluindo as células meningoencefálicas) foi realizada.⁽²⁴⁾ Essa invalidação leva a um defeito no desenvolvimento das meninges levando a um defeito na

formação dos ossos frontal e parietal. Esta anomalia óssea deve-se a um problema de proliferação osteoblástica. A invalidação condicional do gene que codifica o receptor BMP1A (*Bone morphogenetic protein receptor type-1A*) também induz um problema de desenvolvimento no osso frontal, que se revela pelo aumento do tamanho da fontanela anterior.⁽²⁵⁾ Esses resultados mostram as interações entre a dura-máter e o osso da abóbada e o papel do sistema BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) nesse processo.

1.2.2 Crescimento Craniano normal

A abóbada craniana (ou calvária) corresponde embriologicamente ao neuro crânio. No recém-nascido, as placas do neuro crânio são separadas por tecido fibroso. Essas suturas e fontanelas permitirão que o crânio se deforme durante o parto e passe pelo canal vaginal. Permitirão também, especialmente nos primeiros anos de vida a expansão craniana, garantindo assim o crescimento craniano. Em adultos, essas placas são completamente fundidas. O crânio é então uma caixa rígida fechada que protege o cérebro.

A abóbada craniana é formada ao nascimento, do osso membranoso em uma única camada. É o cérebro que durante o seu crescimento, importante durante os primeiros anos de vida, vai expandir o crânio, alongando as suturas e causando a criação de osso recém-formado. As suturas são assim descritas por Couly (1991)⁽²⁶⁾ como as “juntas de expansão autoajustáveis”. Seu alongamento leva permanentemente à formação de ossos em suas margens. Mas o osso também é formado ao nível da parte externa da calvaria por sobreposição periosteal. Esse osso se transformará gradualmente em uma

estrutura de camada única nos primeiros meses de vida, para uma forma de camada tripla na idade adulta (dois córtices circundando de cada lado do osso esponjoso ou díploe).

Nos fetos, o desenvolvimento do cérebro é muito rápido. Após o nascimento, o cérebro ainda apresenta um crescimento volumétrico muito significativo, pois dobra de volume entre o nascimento e os seis meses e triplica entre o nascimento e os dois anos. Essa expansão normalmente continuará por até quatro ou cinco anos. O discreto aumento da circunferência craniana observado após essa idade continua até os 20 anos, principalmente pelo espessamento ósseo da abóbada craniana. O crescimento do crânio corresponde a uma matriz funcional dependente da pressão ou forças exercidas sobre o crânio pelo crescimento de um órgão (cérebro, olho) ou pela tração de um músculo (temporal).

A resposta histológica da sutura ao alongamento é causada pelo aumento do número de mitoses celulares em sua parte central,⁽²⁶⁾ garantindo o alargamento da sutura. Chamada de camada de ossificação marginal corretiva. As fibras colágenas são esticadas de uma margem a outra, e são continuadas pelo perióstio interno e externo.

Estudos em macacos Rhesus investigaram como as suturas craniofaciais respondem a vários estímulos mecânicos (sejam forças estáticas contínuas, cíclicas, compressivas ou de tração). Parece que os estímulos cíclicos (como as forças mastigatórias) são os mais propícios para gerar crescimento nas suturas do osso facial.⁽²⁷⁾ Por outro lado, é difícil estabelecer uma ligação clara entre a orientação da força exercida sobre a sutura e a formação óssea. A resposta parece mais complexa e esse paradigma seria uma simplificação da modulação

mecânica do esqueleto. Finalmente, a mecânico transdução de estresses em locais no nível celular também ainda é pouco compreendida. A resposta celular ao estresse mecânica, por outro lado, mostra ativação de genes e fatores de transcrição, com destaque para o aumento da síntese proteica de colágeno.⁽²⁸⁾

1.2.3 Crescimento da base do crânio

A base do crânio apresenta um modo de crescimento totalmente diferente. A parte central da base do crânio é composta por sincondroses, ou seja, estão unidos por uma cartilagem hialina. Muitas sincondroses são articulações temporárias, com a cartilagem sendo substituída por osso com o passar do tempo. O condrocrânio é formado ao nível dos centros de ossificação endocondral que surgiram durante a vida fetal. Existem três pares de precursores de cartilagem: a cartilagem pré-cordal, a cartilagem pituitária e a cartilagem paracordal. A sincondrose esfeno-occipital é a principal cartilagem de crescimento na base do crânio. Seu desenvolvimento também está ligado ao efeito do surto de crescimento cerebral. Sua atividade de crescimento termina por volta dos 12-15 anos e se funde por volta dos 20 anos. Deve-se notar, no entanto, que essas sincondroses também estão sujeitas ao efeito de forças musculares cervicais e mastigatórias.

1.2.4 Volume Intracraniano

A mensuração do volume craniano representa uma faceta crucial na avaliação do desenvolvimento craniofacial e na identificação de patologias

pertinentes. Notavelmente, o volume intracraniano (VIC) desempenha um papel essencial na detecção da craniossinostose, influenciando as decisões relacionadas ao tratamento, dada a capacidade dessa condição de interferir no crescimento cerebral precoce. Adicionalmente, a avaliação longitudinal do VIC assume um papel significativo pós-intervenção cirúrgica, proporcionando uma análise do desfecho da intervenção.

A maioria dos métodos utilizados para a quantificação do volume craniano (VC) fundamenta-se na segmentação cerebral obtida por meio de TC ou RM. Contudo, é válido ressaltar que a tomografia computadorizada envolve exposição à radiação, enquanto a ressonância magnética em crianças, em geral, demanda sedação ou anestesia em crianças.

Durante os primeiros anos de vida, o crânio do bebê cresce de forma exponencial. A compreensão do crescimento e desenvolvimento normais da forma craniana é essencial para monitorar o desenvolvimento craniano, detectar anormalidades e avaliar os resultados a longo prazo da cirurgia de craniossinostose. Inúmeros estudos descreveram o desenvolvimento da forma craniana, apresentando bancos de dados com craniometria para diferentes idades e populações. Os dados craniométricos podem ser medidos diretamente na cabeça do sujeito usando ferramentas bidimensionais (2D) de medição ou podem ser derivados de radiografias simples.

Desde a introdução de imagens tridimensionais (3D), novos métodos de medição precisos para a avaliação do crânio tornaram-se disponíveis, incluindo a tomografia computadorizada 3D e a estereofotogrametria 3D, ambas sem radiação. Contudo, muitos estudos ainda utilizam técnicas 3D para criar bancos de dados de medições 2D. Entretanto, tais medições e proporções 2D não

oferecem uma representação adequada e completa da forma craniana e de sua evolução 3D. A literatura que descreve uma avaliação 3D abrangente do crânio durante os primeiros meses de vida é limitada.

Vários pesquisadores publicaram medidas do volume craniano normal em crianças encontrando uma variedade de valores. Gault realizou seu estudo em 1990 preenchendo 50 crânios adultos com semente de mostarda gerando um volume médio de 1413 ml (variando entre 1174 ml e 1613 ml).⁽²⁹⁾

Segundo o artigo de Gordon (1996)⁽³⁰⁾ as anormalidades na forma da abóbada craniana como braquicefalia, dolicocefalia ou plagiocefalia não parecem causar variações significativas nos valores estimados de capacidade. E por meio do seu estudo conseguiu estimar a capacidade craniana de crianças em ml, de zero a 16 anos utilizando a radiografia de crânio como metodologia e a fórmula de Mackinnon et al. (1956).⁽³¹⁾

1.2.5 Hipertensão intracraniana e craniossinostose

O termo "craniossinostose" implica intuitivamente redução do volume intracraniano (RVC), e as técnicas cirúrgicas baseiam-se nessa premissa. De fato, todos os estudos objetivos do volume intracraniano nas craniossinostoses mostraram que as coisas não são tão simples como parecem. A maioria conclui que, na grande parte dos casos, o volume intracraniano não é reduzido, e que é ainda maior em alguns casos como na síndrome de Apert.^(29,32,33)

No entanto, observam que o volume intracraniano de sinostoses complexas, ou seja, de várias suturas exceto na síndrome, de Apert, é significativamente menor em comparação com as craniossinostose de sutura

única. Na trigonocefalia parece que há uma redução significativa da RVC em meninos.⁽³⁴⁾

A correlação entre RVC e pressão intracraniana (PIC) nas cranioestenoses é pobre. Estudos observaram, no entanto, que, apesar da ausência de uma correlação significativa entre RVC e PIC, todas as crianças cuja pressão intracraniana de base foi superior a 15 mmHg teve um RVC significativamente reduzido.⁽³⁵⁾ Esses autores relatam 92,6% de HIC em uma série de 41 cranioestenoses, compreendendo uma proporção considerável em lesões de sutura única.

1.3 Tratamento cirúrgico da craniossinostose

1.3.1 Avanço fronto-orbital

O cirurgião francês Paul Tessier foi um dos pioneiros no tratamento de deformidades craniofaciais, defendendo sua experiência em grande número de pacientes. Além disso, o fascínio contínuo de Tessier em o tratamento cirúrgico das síndromes de craniossinostose o inspirou a expandir ainda mais suas invenções cirúrgicas craniofaciais. Assim, começou a realizar o avanço do face média (nível Le fort III) simultânea ao avanço do osso frontal em pacientes adultos.

Como estas intervenções requerem uma abordagem trans craniana (craniectomia), estas cirurgias eram realizadas em colaboração com um neurocirurgião. No entanto, devido à incapacidade do adulto cérebro se expanda para o “espaço morto” retrofrontal, revascularização inadequada do osso frontal

levou ao sequestro e infecção do segmento do osso frontal em quatro pacientes. Como resultado, esta abordagem foi abandonada.

Em 1978 pesquisadores renovaram o interesse publicando suas experiências sobre a intervenção monobloco (MB) mais avanço e remodelagem da área frontal em cinco crianças e dois adultos com Doença de Crouzon para corrigir má oclusão de classe III, bem como exorbitismo.²⁰ Os resultados foram satisfatórios além da reabsorção parcial do osso frontal em um paciente adulto.

Alguns pesquisadores afirmam que a idade preferida para atuar esta intervenção dura cerca de cinco anos. Em 1974, uma série de técnicas de remodelamento frontal nas craniossinostose foram descritas¹⁻³. O princípio básico é separar o frontal em duas partes, uma barra supraorbital e o osso frontal. O frontal deve ter a curvatura sagital e transversal correta para encaixar no teto da orbita e se ajustar no modelo craniano. Então em 1983 desenvolveram um molde frontal metálico para servir de guia no crânio do melhor local para realizar a retirada de um novo frontal, respeitando assim as curvas necessárias permitindo um remodelamento mais harmônico.⁽³⁶⁾

A técnica cirúrgica atualmente empregada é meticulosamente executada da seguinte maneira: o couro cabeludo é submetido a uma preparação prévia por meio de múltiplas aplicações de shampoos esfoliantes, distribuídas ao longo do período que antecede a cirurgia, abrangendo o dia anterior, a manhã da intervenção e o momento imediatamente anterior à entrada na sala cirúrgica. Uma raspagem mínima do cabelo é realizada ao longo da futura incisão bicoronal.

Os tecidos subcutâneos são infiltrados com xilocaína contendo adrenalina diluída numa proporção de 1 para 100.000. A posição supina é adotada para a

realização da cirurgia, durante a qual uma incisão em padrão zig-zag bicoronal é efetuada. O couro cabeludo é então elevado até a região temporal, e uma compressa impregnada com clorexidina é adequadamente fixada à pele. O plano periosteal é exposto mediante a dissecação do plano frouxo sob a gálea, sendo o periósteo subsequente dividido em três retalhos: um retalho frontal periosteal de base inferior e dois retalhos laterais estendendo-se até os músculos temporais.

A continuidade da dissecação ocorre de maneira subperiosteal, com uma atenção minuciosa à fáscia temporal, visando a preservação dos ramos frontais do nervo facial. Similarmente, no teto orbital, são adotadas medidas rigorosas para salvaguardar os nervos supraorbitais. A exposição integral da borda orbital superior, desde os ossos nasais até a sutura fronto-malar, é efetuada antes da realização das osteotomias ósseas. A abóbada craniana é então submetida a uma avaliação meticulosa para assegurar uma conformidade ideal com a nova linha frontal. A projeção da nova testa é rotineiramente delineada tanto na região frontal (Figura 1) quanto na região frontoparietal (Figura 2).

Os cortes ósseos são meticulosamente delineados com tinta cirúrgica, com especial atenção à preservação da área da banda orbital. Posteriormente, são efetuadas perfurações, seguidas da dissecação do plano da dura-máter. A "nova testa" é, então, cuidadosamente seccionada em um único retalho ósseo por meio de um craniótomo de alta velocidade, empregando irrigação com água fria. A elevação do retalho ósseo é realizada com o auxílio de um elevador dural, sendo o osso frontal nativo, com formato anormal, elevado em bloco.

Subsequentemente, dois retalhos laterais do osso temporal são removidos até a sutura temporo-escamosa e anteriormente ao ptério.

Na sequência, após a dissecação dural, a banda frontal é elevada de um ptério para o outro (Figura 2). Hemostasia cuidadosa é então realizada, sendo o sangramento proveniente de veias frontais anormalmente grandes, que drenam para a parte superior do seio sagital, comumente controlado por coagulação bipolar suave. A banda orbitária é dividida em duas metades para obter um ângulo correto. As bordas orbitais são suavizadas e remodeladas conforme necessário. As duas peças da banda orbital são costuradas com fios de aço, à nova testa, fixando o retalho medialmente aos ossos do nariz.

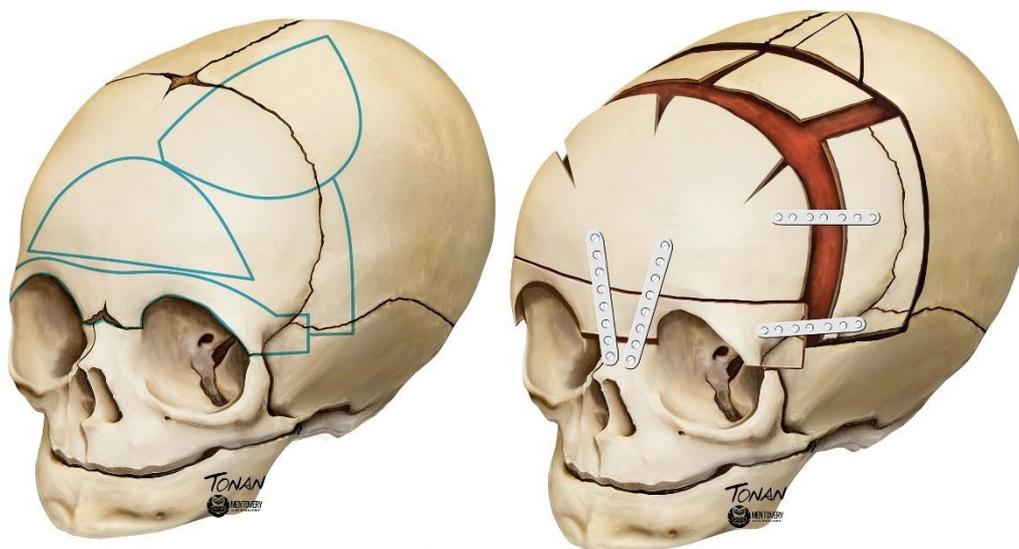


Figura 1. Avanço Fronto-orbital com remodelamento frontal descrito por Daniel Marchac. Geralmente utilizada em plagiocefalia e trigonocefalia.

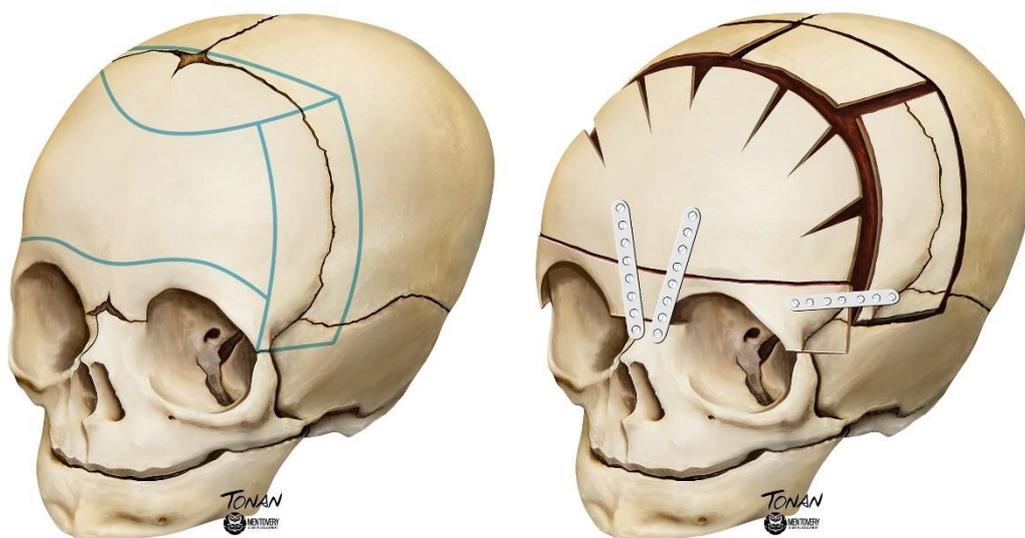


Figura 2. Avanço Fronto-orbital com remodelamento frontal descrito por Daniel Marchac, geralmente utilizada em Braquicefalia.

Os dois retalhos do osso temporal são posicionados lateralmente à frente para harmonizar a curvatura da abóbada craniana. Cuidado especial é observado para posicioná-los ligeiramente sobrepostos inferiormente ao osso escamoso, numa tentativa de prevenir o esvaziamento temporal secundário.

Essas peças são fixadas medialmente à testa sem qualquer fixação lateral ao crânio. O retalho ósseo frontal anormal é remodelado utilizando o dobrador de osso Tessier e colocado sobre a dura-máter no local doador. Miniplacas e parafusos reabsorvíveis ou pontos reabsorvíveis são empregados para fixar a reconstrução na posição correta, proporcionando estabilidade às peças.

O pó ósseo resultante das perfurações dos orifícios de trepanação é combinado com cola de fibrina e aplicado ao longo das linhas da osteotomia. Os músculos temporais são transpostos anteriormente, sendo sua transposição reforçada pela sutura à camada periosteal. O fechamento cutâneo é realizado em duas camadas, e o espaço morto criado entre a dura-máter e o retalho ósseo

é deixado para a reexpansão espontânea do cérebro, geralmente drenado por dois dias.

1.3.2 Técnica cirúrgica H de Renier

O paciente é colocado decúbito dorsal com a cabeça elevada e levemente flexionada para permitir o controle de toda a abóbada craniana. Após preparação da pele e infiltração com xilocaína com adrenalina diluída soro (1/100.000), realizamos a incisão bicoronal posterior no couro cabeludo posterior, considerando uma potencial calvície na idade adulta.

Enquanto a camada epidérmica é incisada com uma lâmina cirurgia, os tecidos subcutâneos e a gálea são cauterizados. Uma compressa impregnada com clorexidine é fixada na pele. O descolamento subgaleal é realizado para visualizar a calvária, da região anterior da fontanela e suturas coronais até as suturas lambdoides.

A dura-máter é descolada delicadamente na região do seio sagital superior. Em seguida, uma tira sagital de osso de 4 cm de bregma para lambda é cuidadosamente removida logo adjacente ao seio sagital. Esta manobra permite a liberação de qualquer constrição do seio sagital superior e diminuição da hipertensão venosa. Então, quatro fatias triangulares de osso, dois triângulos logo atrás das suturas coronais e dois triângulos na frente das suturas lambdóides são realizadas.

É realizada uma osteotomia temporal e parietal em galho verde, mantendo a base presa a sutura escamosa, fraturados em suas bases com pedículo de músculo temporal ainda anexado, permitindo alargamento bitemporal/parietal. O

comprimento ântero-posterior é reduzido e o retalho ósseo encurtado para adaptá-lo a nova distância bregma-lambda. Em seguida, o retalho é cortado em dois e são realocados sobre o seio sagital, usando cola biológica de fibrina.

O reposicionamento dessas liberdades retalhos ósseos tem como objetivo proteger o seio sagital superior e reduzir os riscos de defeitos ósseos persistentes na linha média em caso de re-ossificação incompleta. Depois de aparar para permitir encurtamento posterior e alargamento bitemporal/parietal, o os retalhos ósseos são todos devolvidos às suas áreas nativas.

O procedimento pode ser concluído com a remoção das suturas coronais e alargamento das áreas pterionais e/ou alargamento da região posterior por cortes retrolambdoides dependendo do tipo de deformidade do crânio. Em alguns casos, pode ser realizado um retalho um occipital e conseqüentemente o seu remodelamento.

A operação termina com um controle meticuloso da hemostasia que é realizada usando coagulação monopolar e bipolar, cera de osso e, às vezes, agentes hemostáticos. Incisão na pele é suturado com pontos reabsorvíveis em duas camadas. Um dreno geralmente é deixado por dois dias.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o volume intracraniano de pacientes com craniossinostose não sindrômica antes e depois do tratamento cirúrgico utilizando a impressão e programação 3D pré-operatória.

2.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar pacientes pediátricos com craniossinostose não sindrômica considerando frequência de cada tipo, período gestacional ao nascimento e idade de tratamento cirúrgico.
2. Avaliar o ganho volumétrico considerando o tratamento cirúrgico por meio da técnica de avanço fronto-orbital e H de Reinier.
3. Avaliar o ganho volumétrico considerando o crescimento natural do crânio nos pacientes pós-operatório.
4. Analisar o volume intracraniano de pacientes com craniossinostose considerando o período pré e pós correção cirúrgica.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Seleção dos pacientes e montagem dos grupos

Foram selecionados 36 pacientes operados de craniossinostose no Hospital Da Criança e Maternidade (HCM) de São José do é do Rio Preto, São Paulo, no período de 2019 a 2022. Dos 36 pacientes, 10 paciente foram excluídos do estudo. Três pacientes apresentavam craniossinostose sindrômica após avaliação genética, e em dois pacientes as imagens não estavam adequadas para realizar a impressão. Em três pacientes não foi possível recuperar o exame de tomografia computadorizada e dois pacientes apresentavam idade superior a dois anos no momento do tratamento cirúrgico.

Os critérios de inclusão foram crianças abaixo de dois anos, com craniossinostose não sindrômica, operados no HCM de São José do Rio Preto de 2019 a 2022 e que possuíam exames de tomografia computadorizada de crânio no pré-operatório, no pós-operatório imediato (em até 24 horas). E que realizaram adequadamente o acompanhamento ambulatorial realizando o exame de TC controle com três meses do procedimento cirúrgico. Para critério de análise craniossinostose complexa foi considerada como um fechamento precoce de duas ou mais suturas.

Todos os pacientes foram acompanhados pela equipe de neurocirurgia do referido hospital e realizaram exame de tomografia computadorizada previamente a cirurgia, em até 24 horas após o procedimento cirúrgico e após três meses do procedimento cirúrgico.

3.2 Impressão 3d

Os modelos cranianos foram impressos em impressora 3D estilo FDM modelo Sethi S4x® usando material PLA. O programa utilizado para fatiamento dos modelos foi o Simplify3D® versão 4.1.2. Para preparo das imagens e corte o programa utilizado foi o RadiAnt® versão gratuita (Figuras 3 a 5).

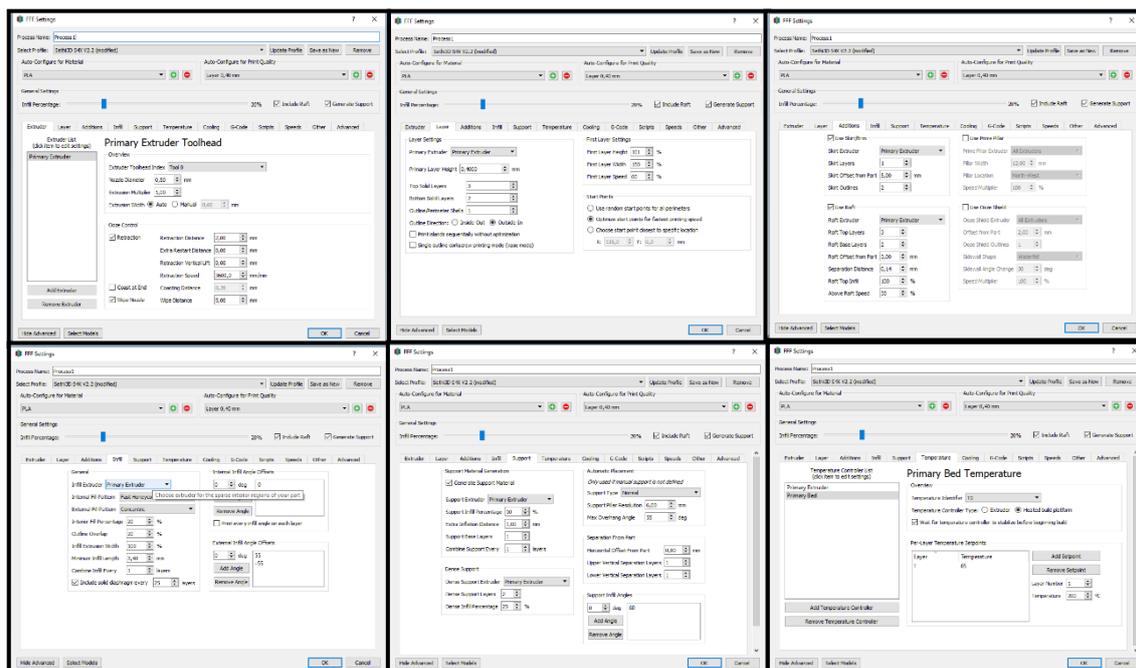


Figura 3. Abas de configurações no programa Simplify3D para realizar a configuração da impressão dos modelos 3D.

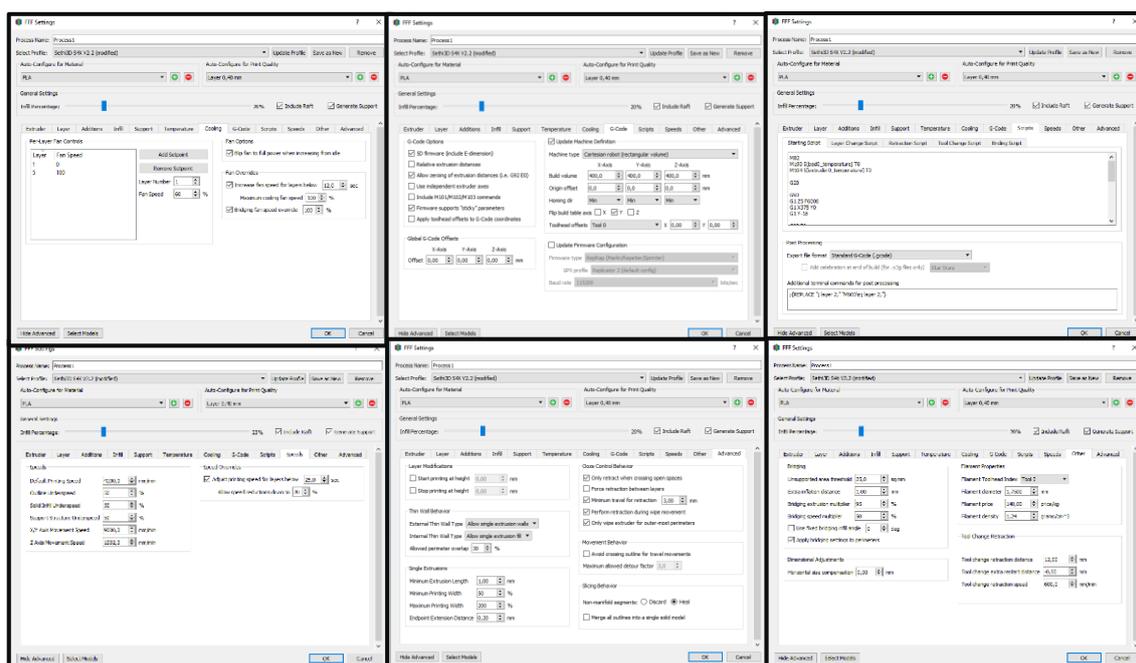


Figura 4. Abas de configurações no programa Simplify3D para realizar a configuração da impressão dos modelos 3D



Figura 5. Impressora 3D SethiS4x utilizada para realizar as impressões dos modelos.

3.3 Exame de tomografia

Os exames de tomografia computadorizada foram recuperados do banco de dados da radiologia do HCM de São José do Rio Preto, ou por meio de um CD no banco de dados da instituição. Todos os exames foram realizados com 4mm antes da cirurgia, imediatamente após a cirurgia, ou seja, em menos de 24 horas do procedimento cirúrgico e após três meses do tratamento cirúrgico. As imagens de tomografia foram transferidas para um especialista em arte e design gráfico para que fosse feita a reconstrução 3D (Figura 6).

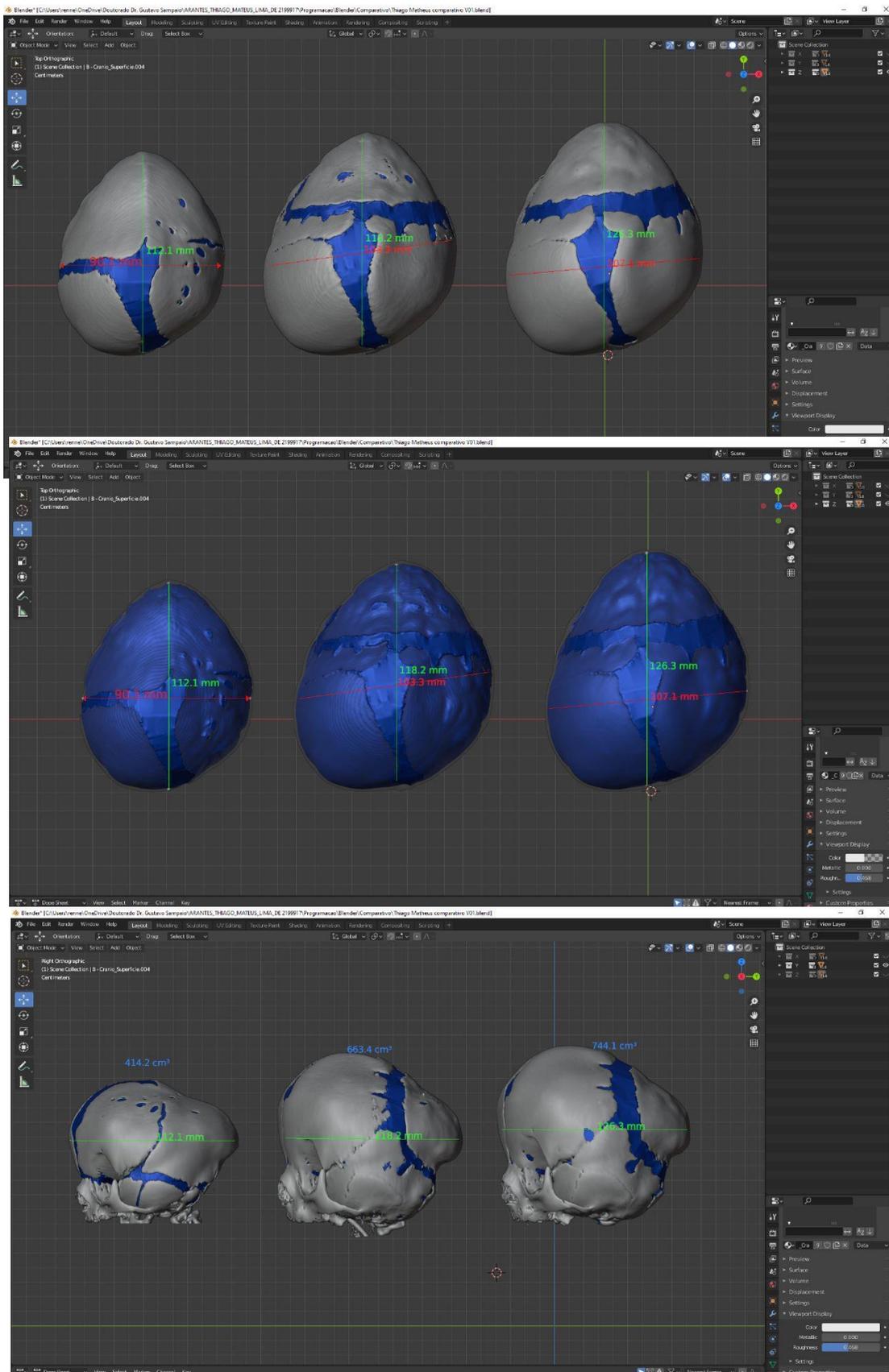


Figura 6. Visualização da programação pré-operatória, pós-operatória imediata e pós-operatória tardia, usando o programa Blender.

3.4 Análise estatística

Para realizar a análise estatística foi realizado teste t de Student para amostras dependentes. Análise das médias. $P < 0,005$ foi considerado significativo.

3.4.1 Realização do cálculo volumétrico

Para aquisição dos dados usados na pesquisa, o método escolhido foi a geração modelos tridimensionais do crânio dos pacientes baseado nos exames de tomografia computadorizada. Para uma análise da evolução dos casos foram selecionados três momentos distintos para a geração dos modelos: exames pré-operatórios, pós-operatórios imediato e após três meses do procedimento cirúrgico.

Para isso foi utilizado dois aplicativos durante esta etapa. O primeiro aplicativo é um visualizador, processador e segmentador de dados biométricos conhecido como 3D Slicer, versão 5.0.3, revisão 30893. Sua escolha reside no fato de ser um aplicativo de livre acesso com versões para ambos os sistemas operacionais disponíveis para pesquisa (MAC e PC), assim como o fato de possuir ferramentas métricas, visualização em *voxel* e segmentação de malha.

O segundo programa escolhido foi uma versão específica do software de animação tridimensional gratuito Blender (*blender.org - Home of the Blender project - Free and Open 3D Creation Software*) intitulada OrthogOnBlender (Desenvolvimento de Software — documentação Cicero Moraes). Esta versão específica criada pelo Professor Cicero Moraes tem como foco ajudar em diferentes áreas de especialidades médicas, como medicina forense e

ortodontia, e possui um conjunto de ferramentas para manipulação de malha robusto, que permite uma maior liberdade na interação com os modelos e manipulação das malhas do projeto (Figuras 7 e 8).

O primeiro passo foi a visualização dos exames selecionados, com o software 3D Slicer para a seleção de uma série específica que gerasse o modelo tridimensional com a melhor resolução, menor número de artefatos, assim como mantivesse em quadro toda anatomia de interesse do paciente, de preferência a caixa craniana, sem cortes ou interrupções no eixo axial ou coronal.

Uma vez selecionada a série, esta mesma foi importada no aplicativo OrtogOnBlender, O aplicativo permite a geração de modelos tridimensionais baseados na tomografia do paciente, e uma vez gerado esse modelo permite a livre visualização, manipulação e aferimento dos diferentes aspectos do modelo Craniano.

A partir desse modelo foi se extraído três medidas de interesse para a pesquisa. A primeira foi a distância entre a testa, na altura da glabella, até o ponto acima da confluência dos Seios Venosos. A segunda medida foi a distância entre paredes temporais em um corte coronal e axial. na altura de maior valor entre os dois pontos.

A terceira medida extraída deste modelo foi o volume interno da caixa Craniana. Esta metodologia, ainda experimental, desenvolvida pelo Dr. Anderson Rodrigo Souza, consiste em extrair do modelo craniano gerado pela tomografia, apenas os polígonos correspondentes a superfície interna da caixa craniana. Uma vez segmentada esta superfície interna, é necessário fazer com que a seleção se torne um modelo maciço. Logo é necessário fechar os forames

anatômicos e fissuras oculares, caso contrário o aplicativo não consegue estimar o volume deste modelo.

Para isso é usada uma ferramenta interna do OrthogonBlender chamada Remesh, que usa um algoritmo de reconstrução da topologia do modelo, de modo a completar qualquer orifício ou lacuna no modelo (forames anatômicos e fissuras oculares, assim como discontinuidades ósseas na calota craniana, causadas por decorrência da craniosinostose ou de intervenções cirúrgicas) transformando a superfície intracraniana em um objeto maciço. A última etapa consiste em medir o volume deste objeto gerado pelo algoritmo interno do programa.

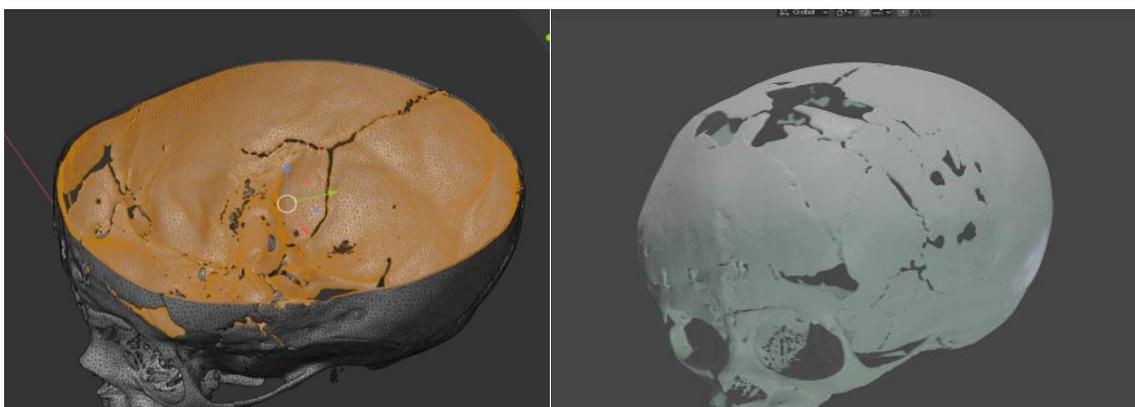


Figura 8. Figura mostrando o molde craniano realizado no programa Blender.

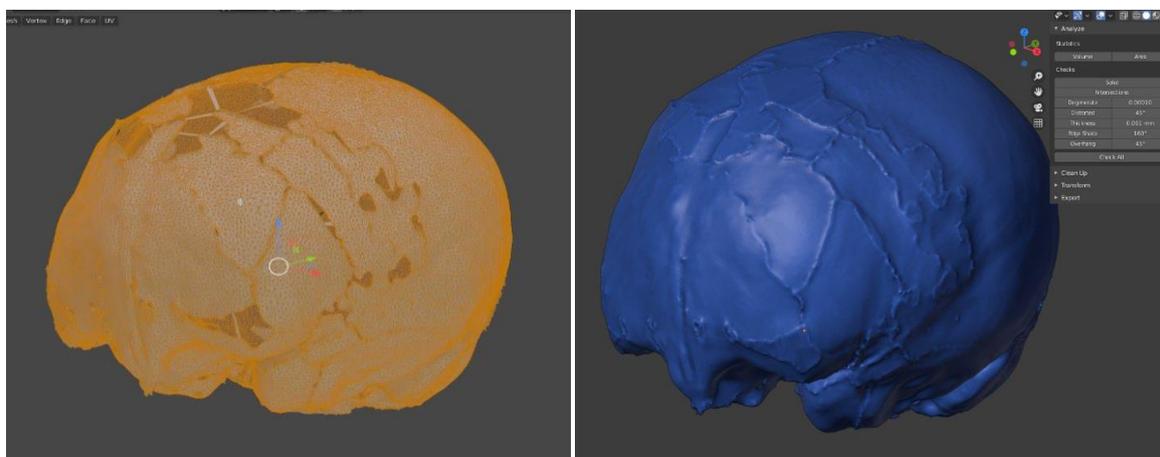


Figura 7. Visualização da volumetria craniana usando o programa Blender.

3.5 Considerações Éticas

O trabalho foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e pela direção do complexo Hospitalar do Hospital de Base de São José do Rio Preto, número do parecer na plataforma Brasil: 6.703.943.

3.5.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento de forma online, por meio de documento no Google Forms. Termo nos anexos.

4 RESULTADOS

4.1 Tipos de craniossinostose

Dos 26 pacientes estudados dez pacientes apresentaram escafocefalia e foram tratados utilizando a técnica de remodelamento craniano em “H” de Renier, isto corresponde a 38% dos pacientes. O segundo tipo de craniossinostose mais operada foi a envolvendo múltiplas suturas sendo responsável por 38% dos casos operados, as técnicas variaram de acordo com o tipo de craniossinostose. Destes pacientes cinco apresentavam trigonocefalia, cinco pacientes apresentavam plagiocefalia e dois pacientes apresentavam braquicefalia (Figura 9). A técnica cirúrgica utilizada para correção destes tipos de craniossinostose foi o avanço fronto-orbital com remodelamento frontal de Arnaud e Marchac,⁽³⁶⁾

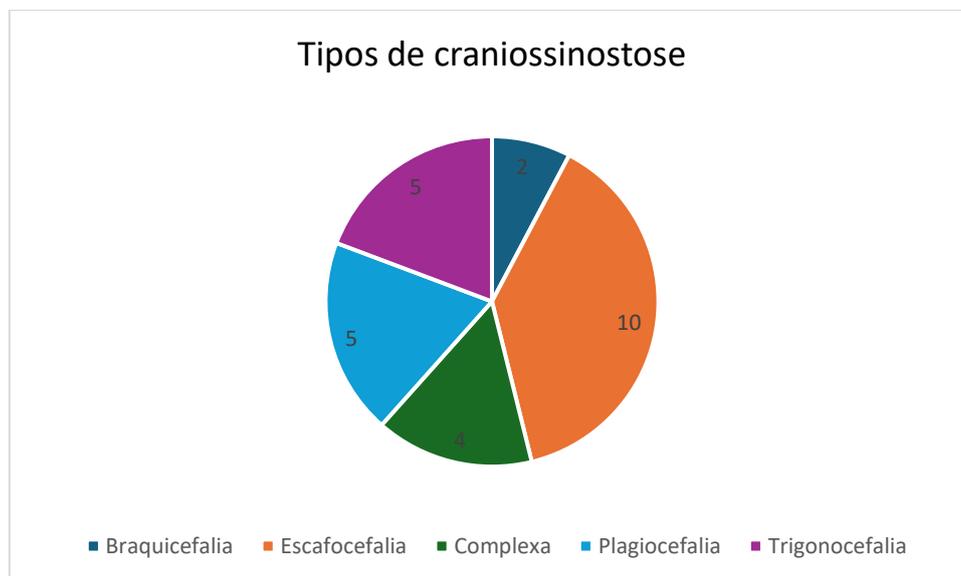


Figura 9. Figura mostrando os tipos de craniossinostose encontrados no estudo.

A média de idade para o tratamento foi de 285 dias ou 9 meses. E a média de idade do tempo de gestação foi de 37 semanas e 3 dias. Entre as crianças

com craniossinostose complexa a média de tempo de gestação foi de 32 semanas e um dia.

4.2 Tempo até a realização do procedimento cirúrgico

O tempo em dias até a realização do procedimento cirúrgico nas braquicefalias foi de 404 dias. Nas escafocefalias a média de tempo até a realização do procedimento cirúrgico foi de 277,5 dias. A média de tempo até a realização do procedimento cirúrgico nas craniossinostose complexas foi de 412,3 dias. Nas plagiocefalias a média de tempo até a realização do procedimento cirúrgico foi de 259,6 dias e nas trigonocefalias o tempo de espera até o procedimento cirúrgico foi de 176,2 dias (Figura 10).

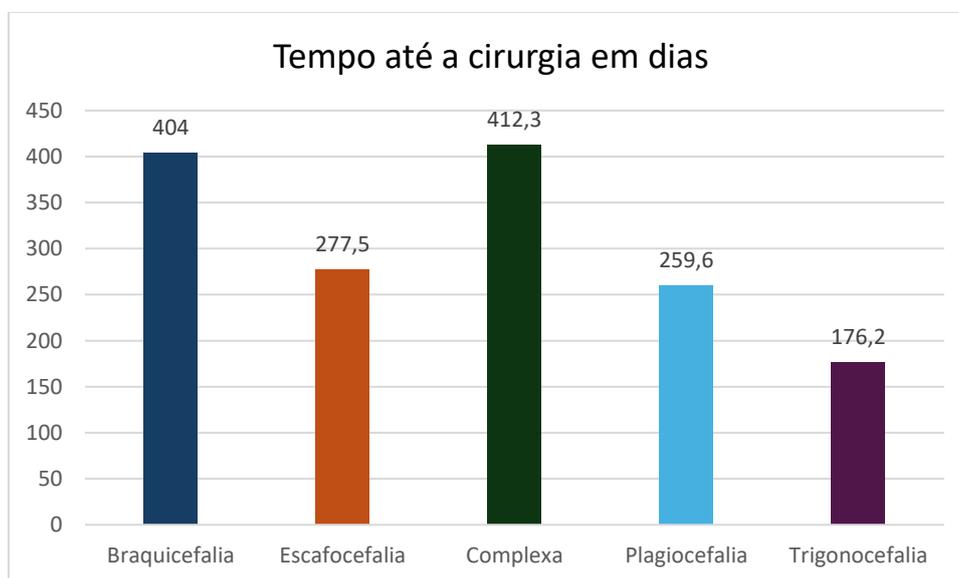


Figura 10. Média de dias de vida no momento do procedimento cirúrgico.

4.3 Idade média de tempo de gestação em semanas

A idade média de tempo de gestação das mães dos pacientes com plagiocefalia, em semanas, foi de 38 semanas. A gestação média das mães dos pacientes com escafocefalia foi de 37 semanas e 2 dias. A média de gestação das mães das crianças com craniossinostose complexa em semanas foi de 32 semanas e 3 dias. A média de gestação das mães dos pacientes com braquicefalia, em semanas foi de 34 semanas e a média de gestação das mães das crianças com trigonocefalia foi de 38 semanas e 2 dias (Figura 11).

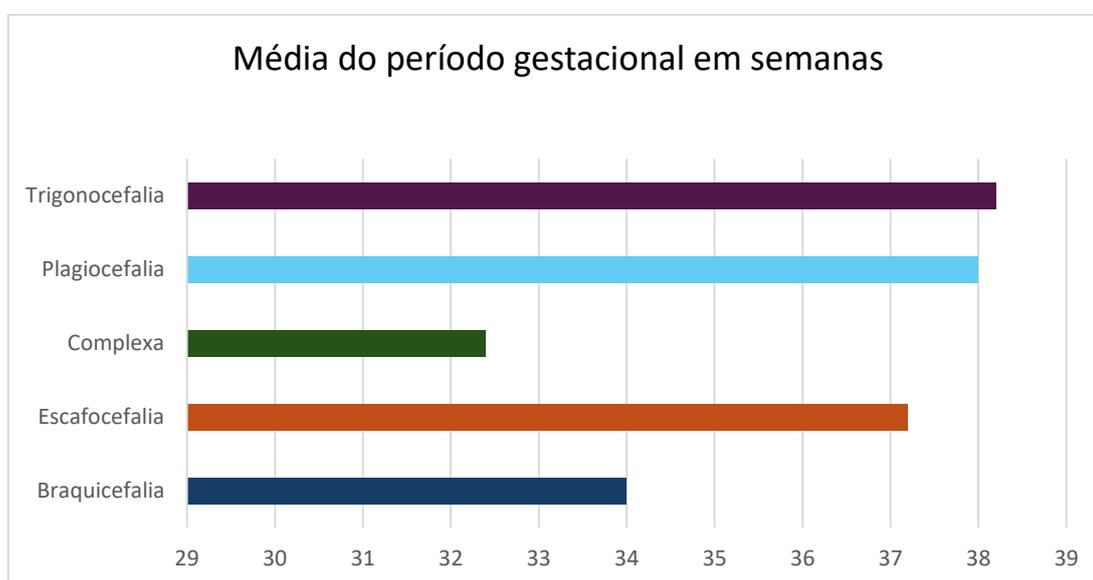


Figura 11. Idade média gestacional dos pacientes estudados.

4.4 Idade média dos pacientes no momento da cirurgia

A média de idade no momento do procedimento cirúrgico dos pacientes com trigonocefalia foi de quatro meses. Nos pacientes com plagiocefalia a idade média no momento do procedimento cirúrgico foi de sete meses. Nos pacientes com craniossinostose complexa a média de idade para no momento da cirurgia foi de um ano e um mês, nas escafocefalias foi de sete meses e nas braquicefalias foi de um ano e um mês (Figura 12).

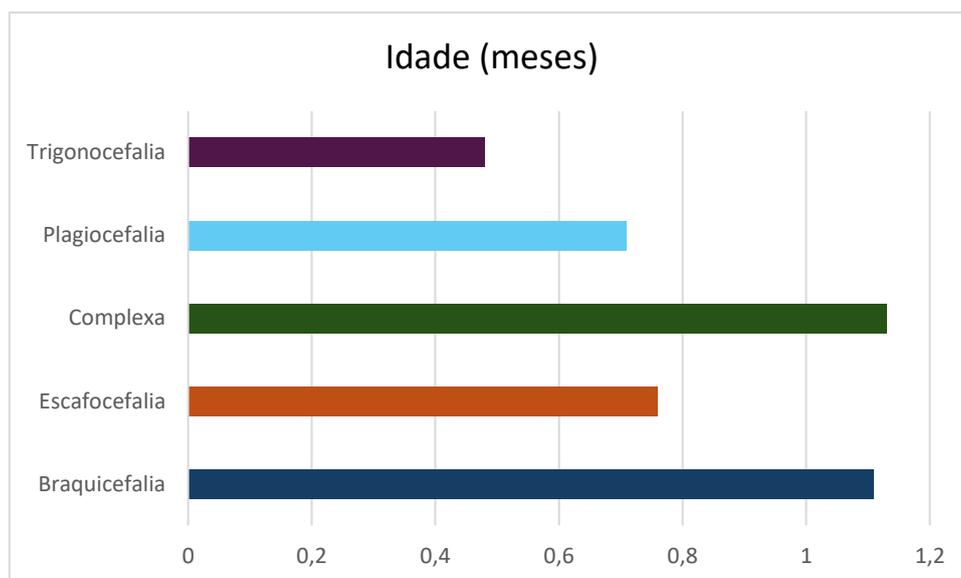


Figura 12. Idade em meses dos pacientes estudados.

4.5 Cálculo da volumetria

4.5.1 Plagiocefalia

O cálculo da volumetria craniana pré-operatória em pacientes com plagiocefalia revelou uma média volumétrica de 868,9 cm³ ou 868,9 ml. No pós-operatório imediato, a média volumétrica indicou um volume de 999,79 cm³ ou 999,79 ml, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média volumétrica de 1136,23 cm³ ou 1136,23 ml. A diferença entre o volume pós-operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de 237,9 cm³ ou 237,9 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 133,1 cm³ ou 133,1 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 104,8 cm³ ou 104,8 ml (Figuras 13 a 17).

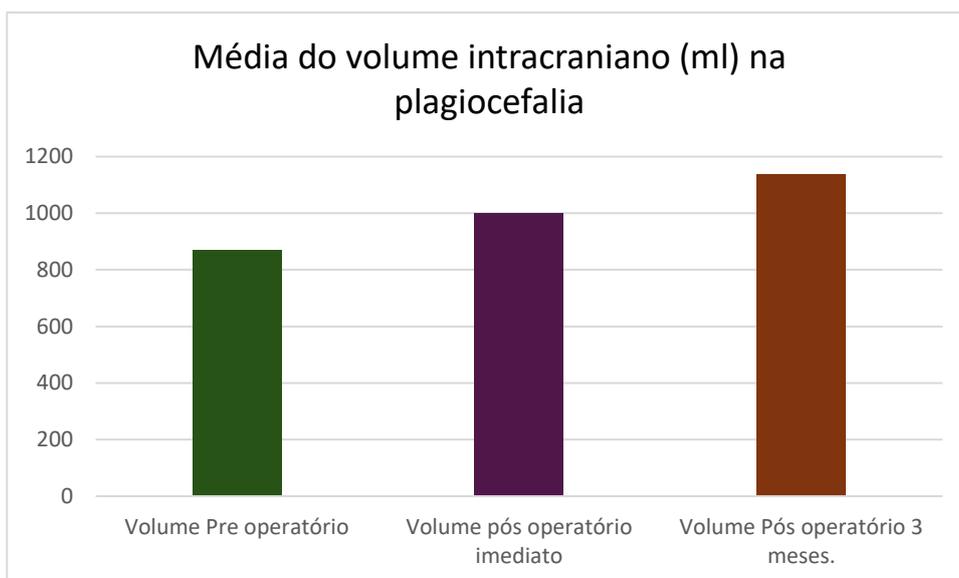


Figura 13. Média do volume craniano pré-operatório, pós-operatório imediato e após três meses do procedimento cirúrgico.

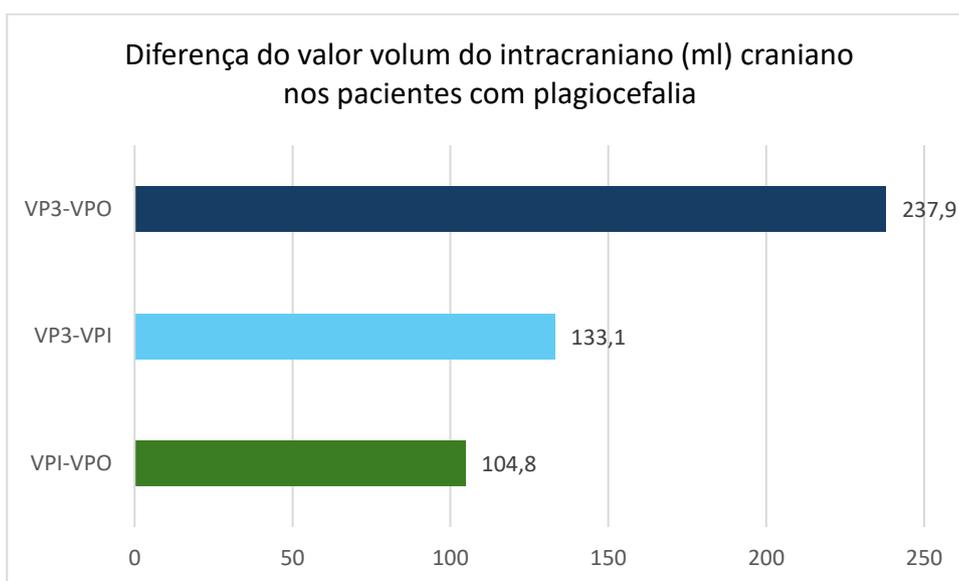


Figura 14. Diferença de volume craniano entre os pacientes com trigonocefalia, considerando VP3-VPO. volume pós-operatório em três meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-V

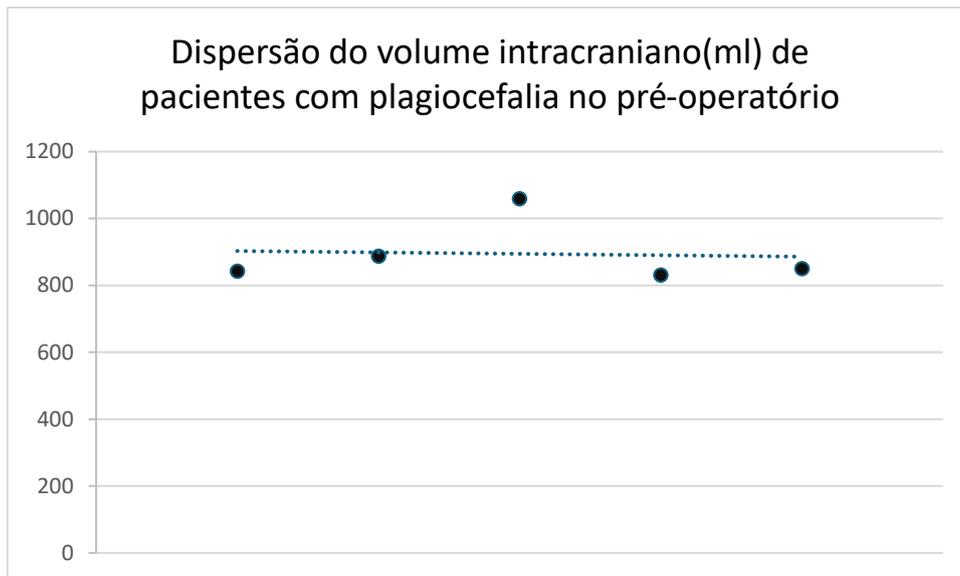


Figura 15. Dispersão dos volume intracraniano pré-operatório dos pacientes estudados.

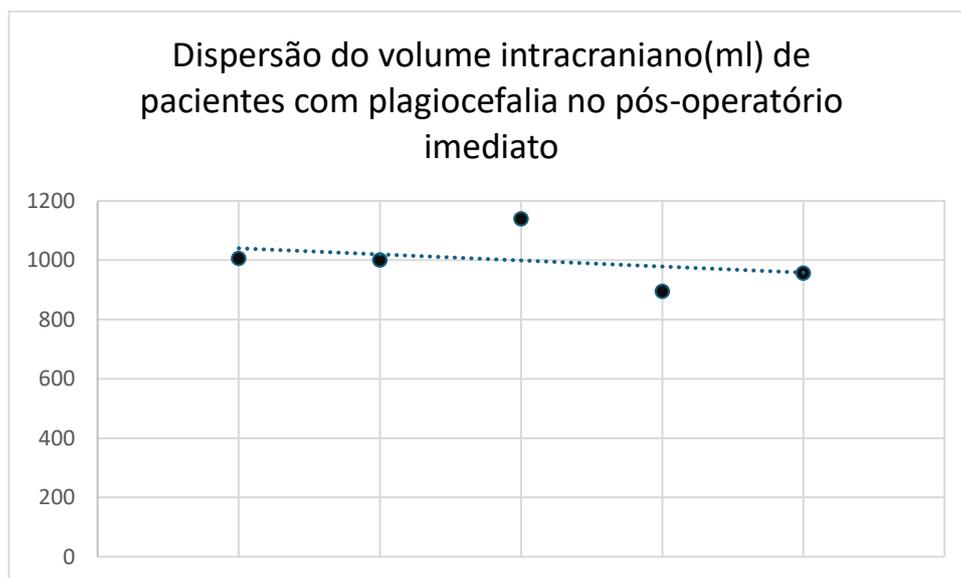


Figura 16. Dispersão dos volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com plagiocéfalia estudados.

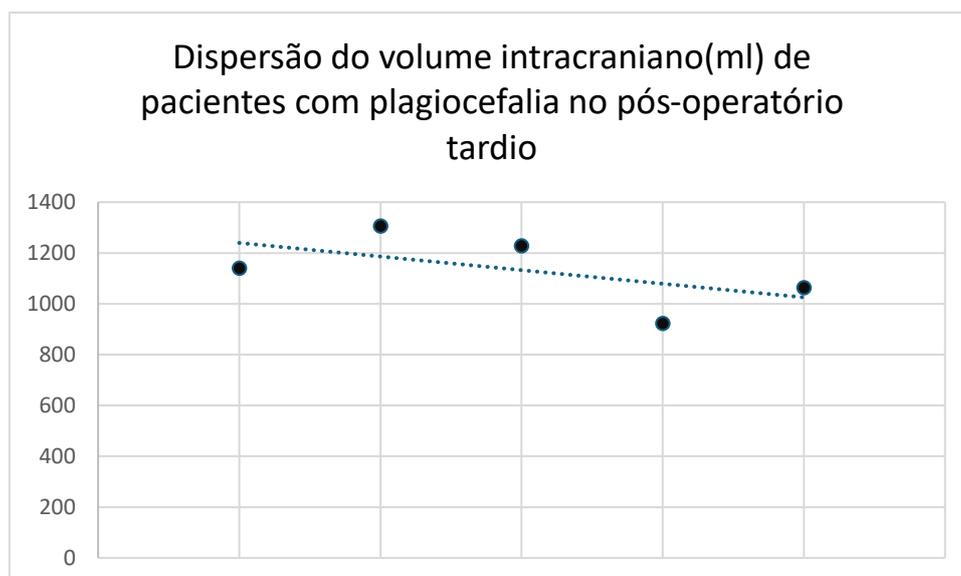


Figura 17. Dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com plagiocéfalia estudados.

Ao avaliar os pacientes com plagiocéfalia, a comparação entre o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico e o ganho volumétrico do paciente não revelou diferença estatisticamente significativa ($p=0,2$). Entretanto, ao comparar o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico com o ganho volumétrico total, identificou-se uma diferença significativa ($p=0,02$). A comparação entre o ganho volumétrico do paciente e o ganho volumétrico total não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,09$).

4.6 Trigonocéfalia

O cálculo da volumetria craniana pré-operatória em pacientes com trigonocéfalia revelou uma média volumétrica de $808,3 \text{ cm}^3$ ou $808,3 \text{ ml}$. No pós-operatório imediato, a média volumétrica indicou um volume de $958,5 \text{ cm}^3$ ou $958,5 \text{ ml}$, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média volumétrica de $1101,7 \text{ cm}^3$ ou $1101,7 \text{ ml}$. A diferença entre o volume pós-operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de $293,4 \text{ cm}^3$ ou

203,4 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 143,2 cm³ ou 143,2 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 150,2 cm³ ou 150,2 ml (Figuras 18 a 22).

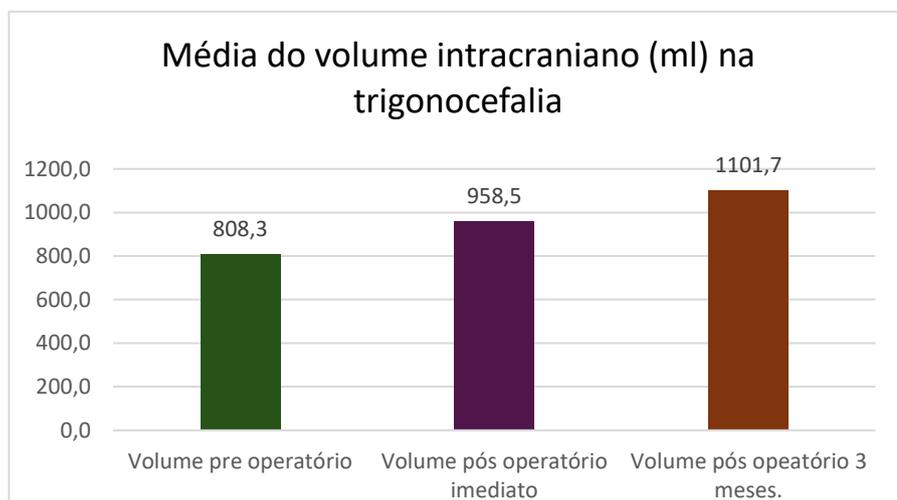


Figura 18. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com trigonocefalia.

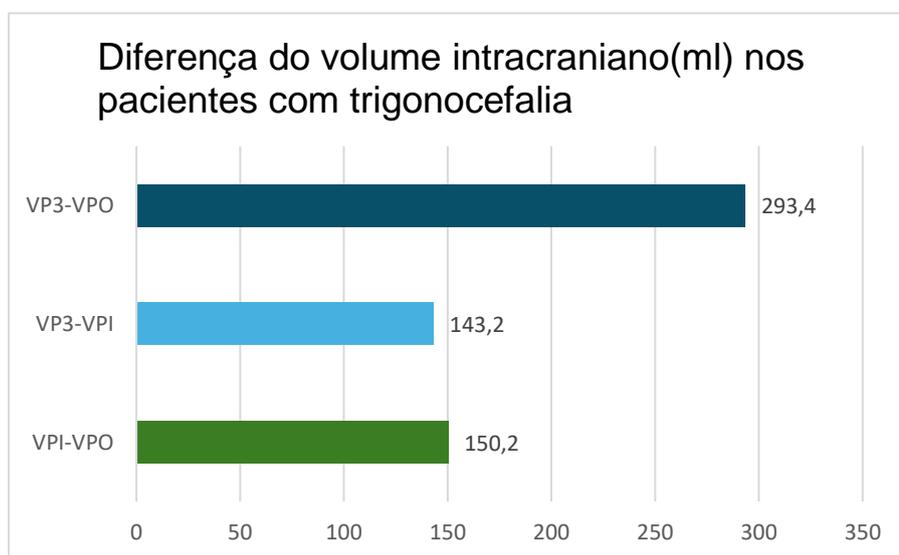


Figura 19. Diferença do valor do volume craniano nos pacientes com trigonocefalia.

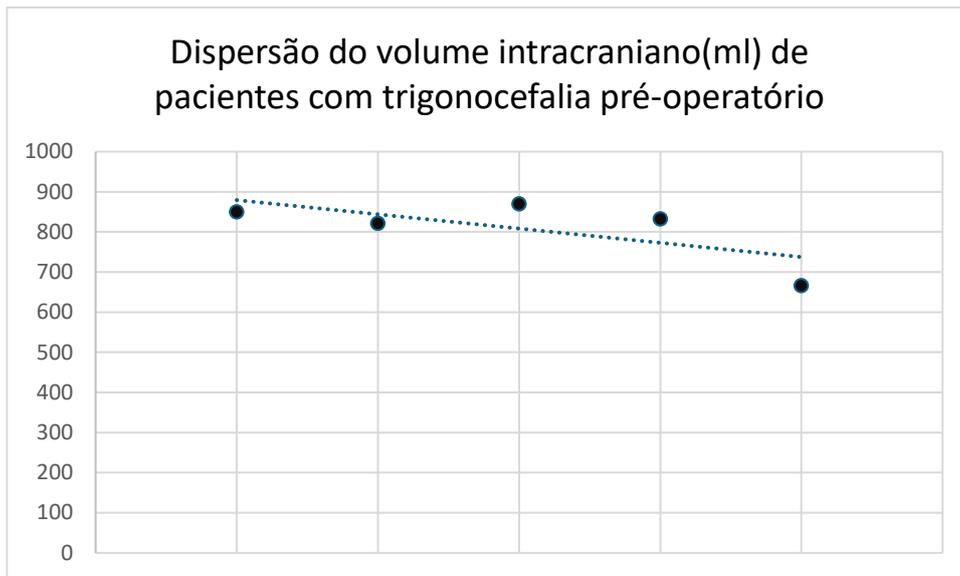


Figura 20. Dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com trigonocefalia estudados.

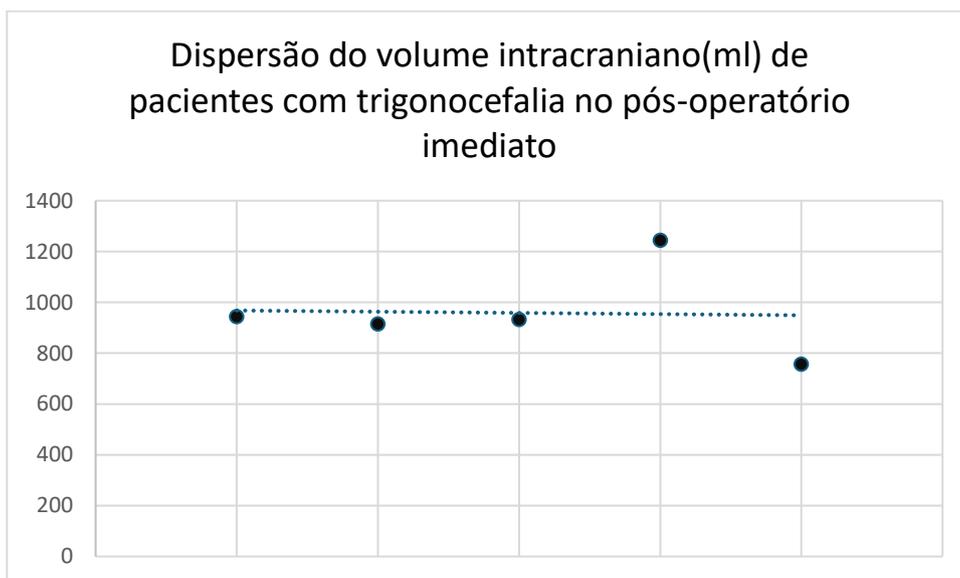


Figura 21. Dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com trigonocefalia estudados.

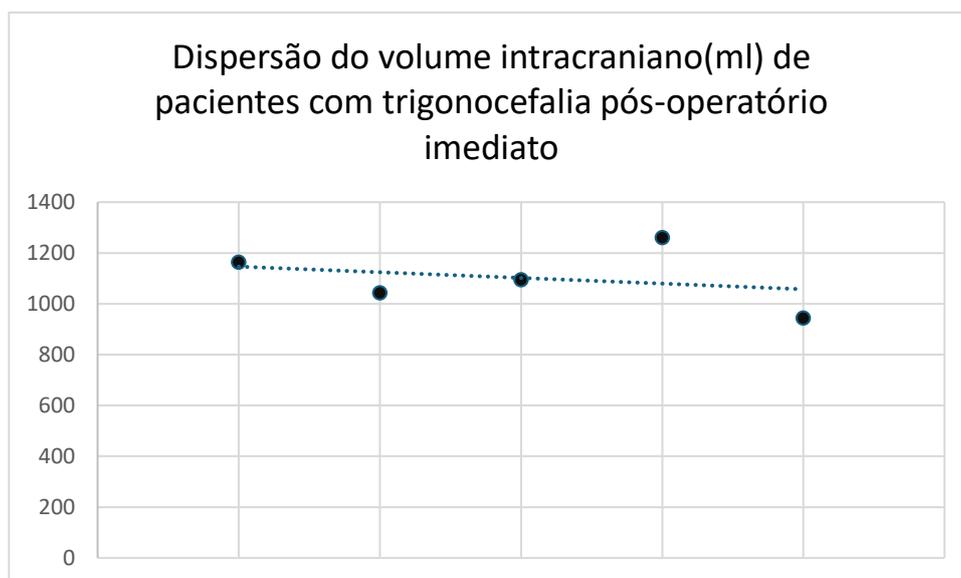


Figura 22. Dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com trigonocefalia estudados.

Para os pacientes com trigonocefalia, a comparação entre o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico (VPI-VPO) e o ganho do paciente (VP3-VPI) não revelou diferença estatisticamente significativa ($p=0,46$). No entanto, observou-se uma diferença significativa ao comparar o ganho volumétrico da cirurgia com o ganho total (VP3-VPO) ($p=0,04$). Além disso, a comparação entre o ganho volumétrico do paciente e o ganho volumétrico da cirurgia demonstrou diferença altamente significativa ($p=0,009$).

4.7 Craniossinostose complexa

O cálculo da volumetria craniana pré-operatória em pacientes com craniossinostose complexa revelou uma média volumétrica de 951,1 cm³ ou 951,1 ml. No pós-operatório imediato, a média volumétrica indicou um volume de 1070,5 cm³ ou 1070,5 ml, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média volumétrica de 1116,1 cm³ ou 1116,1 ml.

A diferença entre o volume pós-operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de 165,1 cm³ ou 165,1 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 45,7 cm³ ou 45,7 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 119,4 cm³ ou 119,4 ml (Figuras 23 a 27).

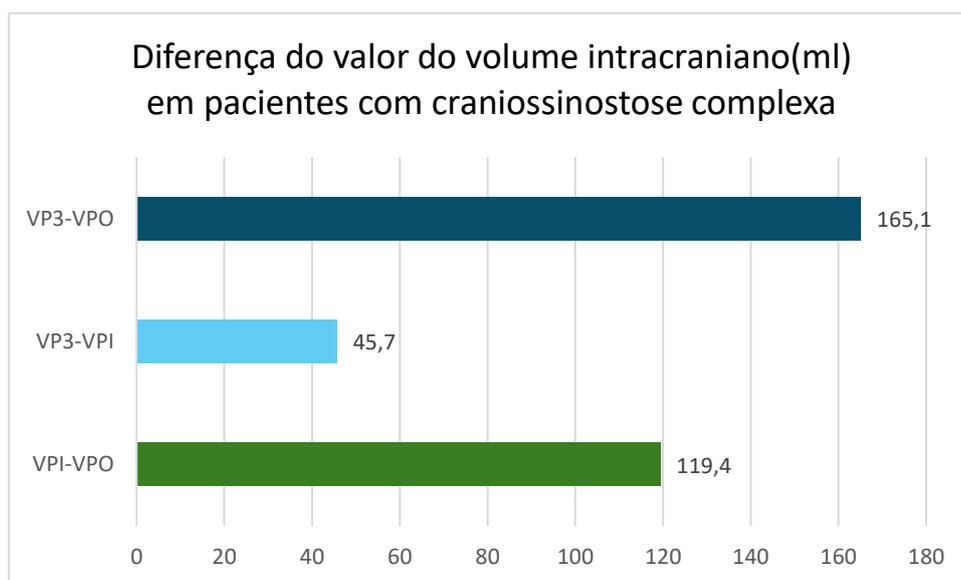


Figura 23. Diferença de volume craniano entre os pacientes com craniossinostose complexa considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em 3 meses menos o volume pré-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de 3 meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-VPO

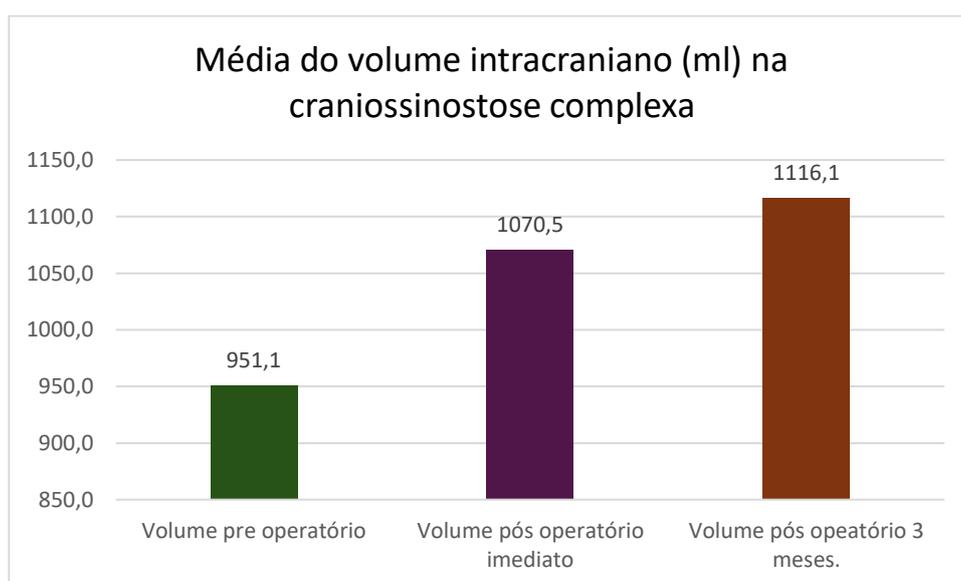


Figura 24. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com craniossinostose complexa.

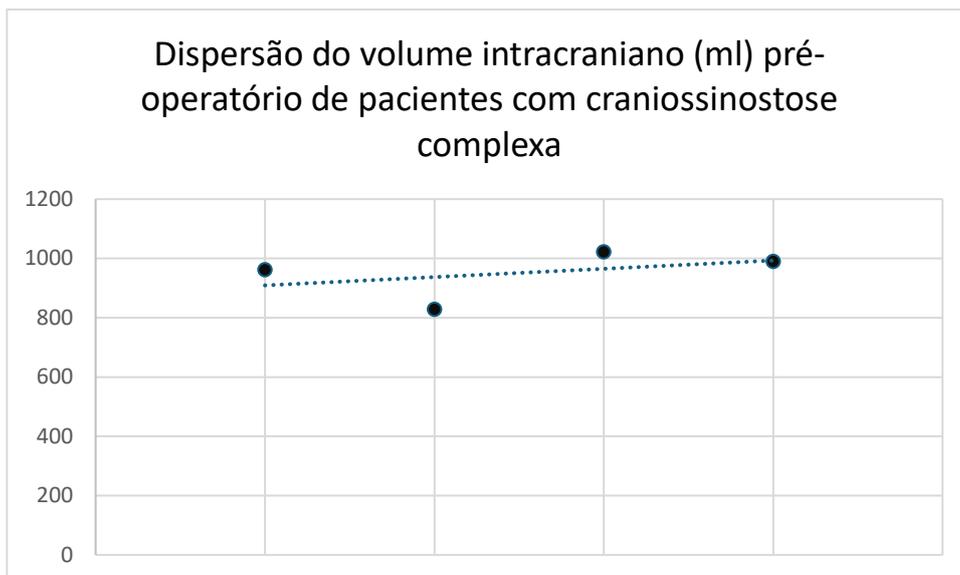


Figura 25. Dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com craniossinostose complexa estudados.

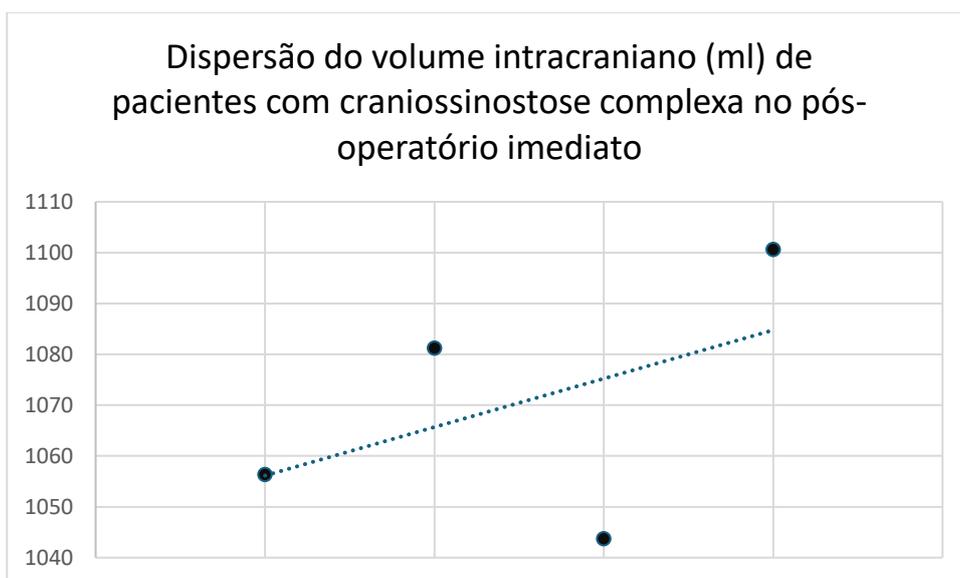


Figura 26. Dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com craniossinostose complexa estudados.

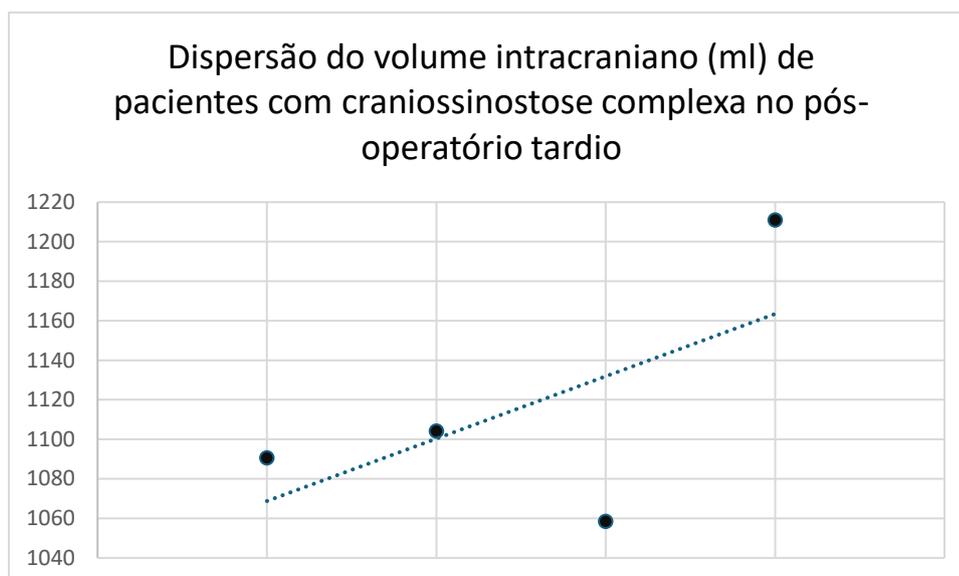


Figura 27. Dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com craniossinostose complexa estudados.

Em pacientes com craniossinostose complexa, a comparação entre o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico e o ganho volumétrico do paciente não revelou diferença estatisticamente significativa ($p=0,1$). Da mesma forma, não houve diferença significativa ao comparar o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico com o ganho volumétrico total ($p=0,27$). No entanto, observou-se uma diferença significativa ao comparar o ganho volumétrico do paciente com o ganho total.

4.8 Braquicefalia

O cálculo da volumetria craniana pré-operatória em pacientes com braquicefalia revelou uma média volumétrica de 698,9 cm³ ou 698,9 ml. No pós-operatório imediato, a média volumétrica indicou um volume de 839,3 cm³ ou 839,3 ml, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média volumétrica de 981,25 cm³ ou 981,25 ml. A diferença entre o volume pós-

operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de 282,4 cm³ ou 282,4 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 142 cm³ ou 142 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 140,4 cm³ ou 140,4 ml (Figura 28 a 32).

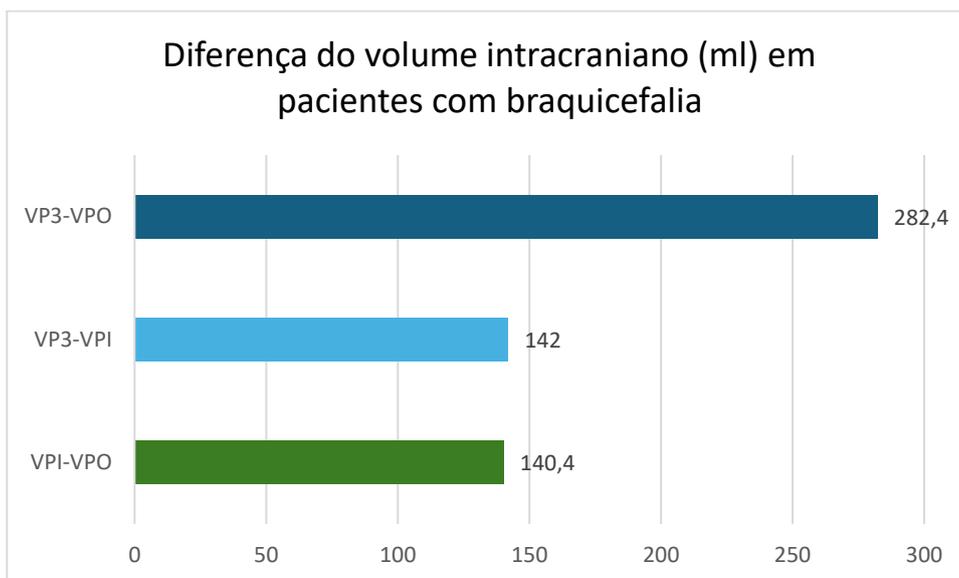


Figura 28. Diferença de volume craniano entre os pacientes com braquicefalia considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em três meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-VPO.

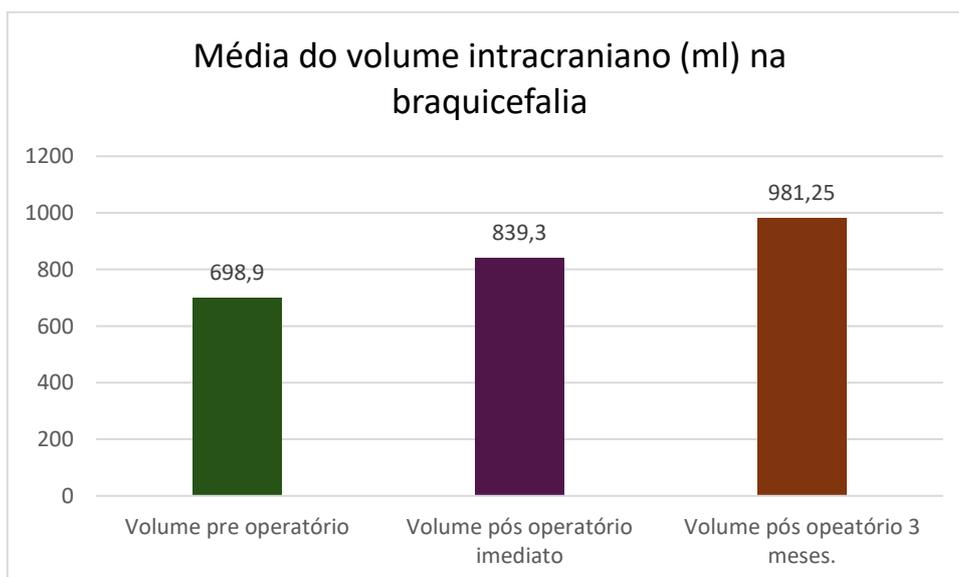


Figura 29. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com braquicefalia.

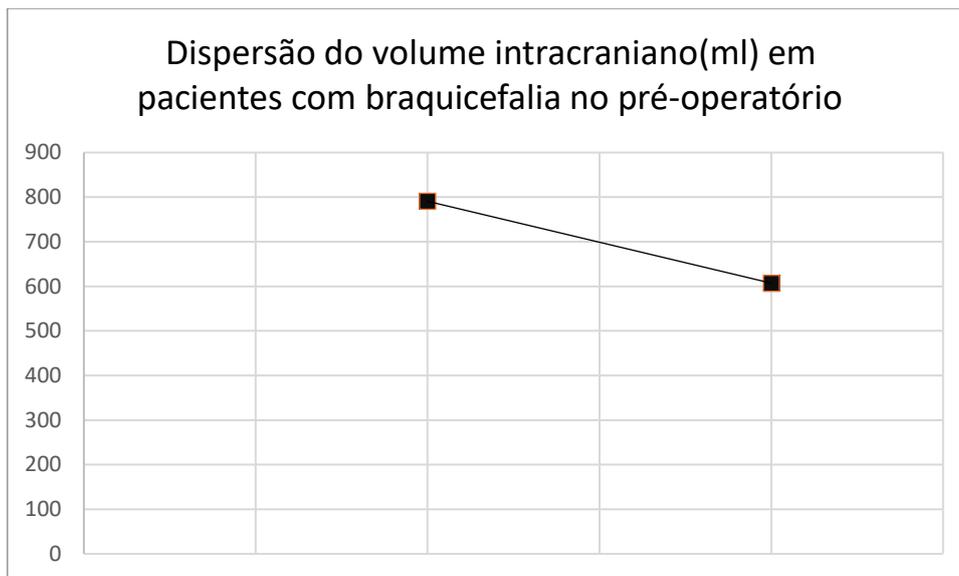


Figura 30. Dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com braquicefalia estudados.

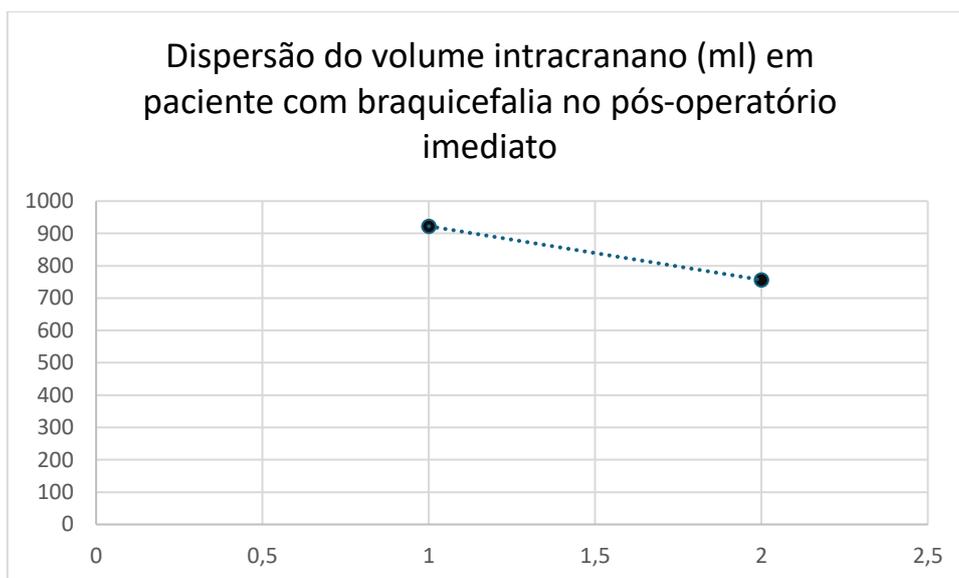


Figura 31. Dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com braquicefalia estudados.

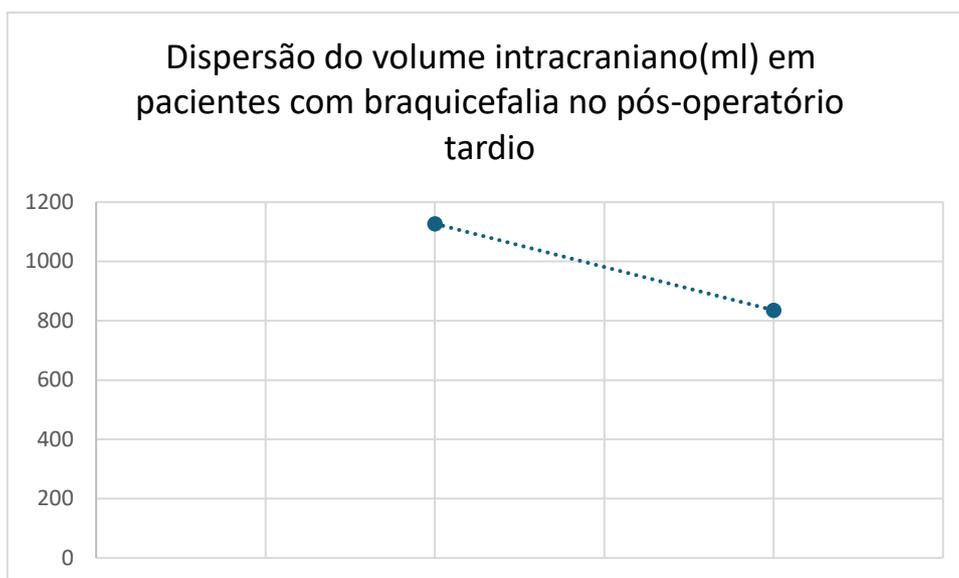


Figura 32. Dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com braquicefalia estudados.

Ao avaliar pacientes com braquicefalia, a comparação entre o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico e o ganho volumétrico do paciente não revelou diferença estatisticamente significativa ($p=0,49$). Da mesma forma, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao comparar o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico com o ganho volumétrico total ($p=0,06$). A comparação do ganho volumétrico do paciente com o ganho volumétrico total também não demonstrou diferença significativa ($p=0,1$).

4.9 Escafocefalia

O cálculo da volumetria craniana pré-operatória em pacientes com escafocefalia revelou uma média volumétrica de 942,9 cm³ ou 942,9 ml. No pós-operatório imediato, a média volumétrica indicou um volume de 1049,9 cm³ ou 1049,9 ml, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média volumétrica de 1166,9 cm³ ou 1166,9 ml. A diferença entre o volume pós-

operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de 224 cm³ ou 224 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 117 cm³ ou 117 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 107 cm³ ou 107 ml (Figura 33 a 37).

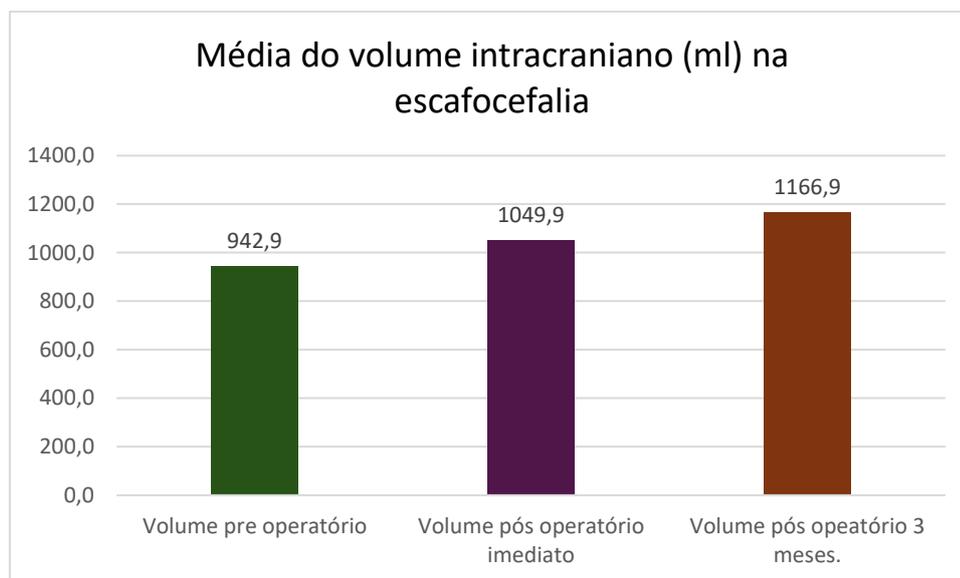


Figura 33. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes com escafocefalia.

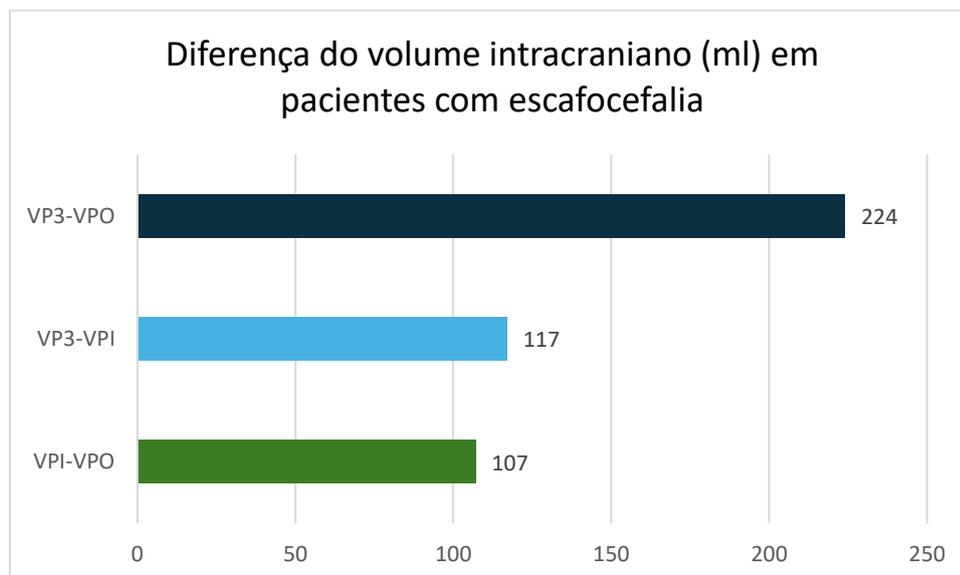


Figura 34. Diferença de volume craniano entre os pacientes com escafocefalia considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em três meses menos o volume pós-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós-operatório imediato. VPI-VPO.

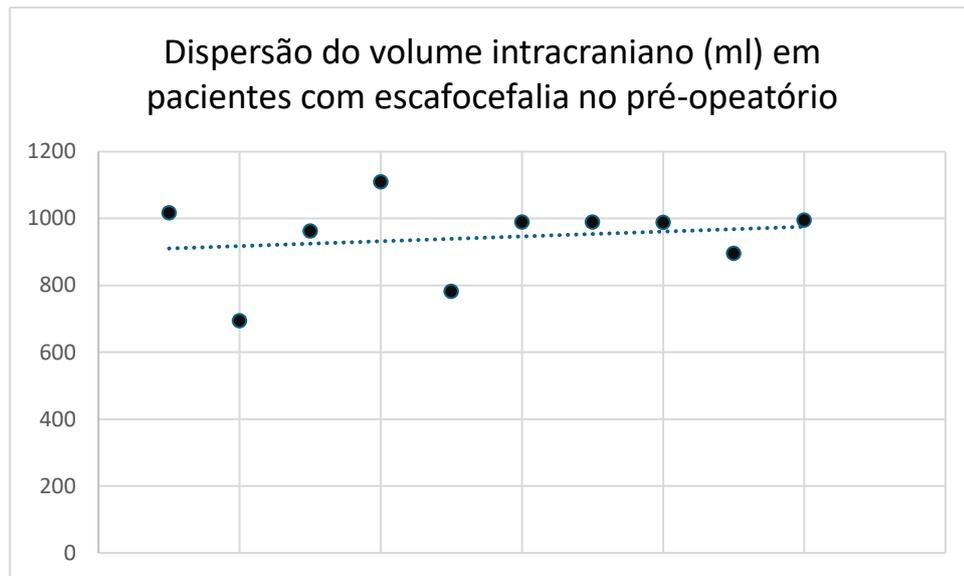


Figura 35. Dispersão do volume craniano pré-operatório dos pacientes com escafocefalia estudados.

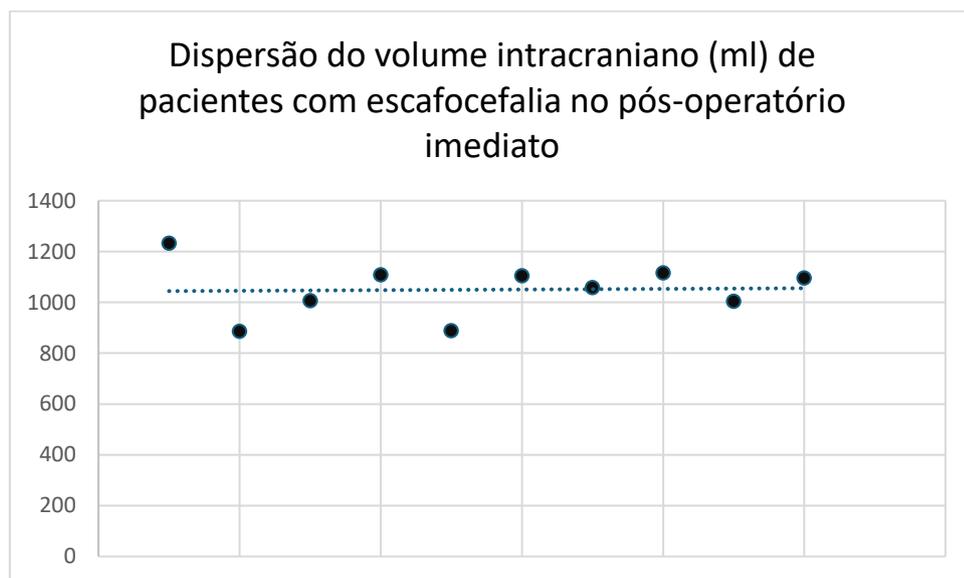


Figura 36. Dispersão do volume craniano pós-operatório imediato dos pacientes com escafocefalia estudados.

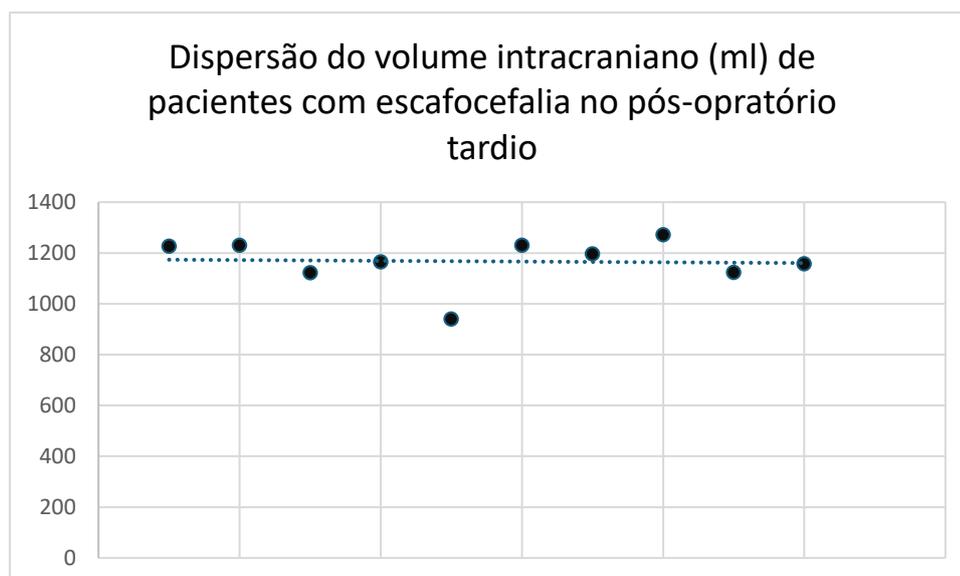


Figura 37. Dispersão do volume craniano pós-operatório tardio dos pacientes com escafocefalia estudados.

Na análise de escafocefalia, a comparação entre o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico e o ganho volumétrico do paciente não revelou diferença estatisticamente significativa ($p=0,39$). No entanto, ao comparar o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico com o ganho volumétrico total, identificou-se uma diferença altamente significativa ($p=0,008$). Além disso, ao comparar o ganho volumétrico do paciente com o ganho volumétrico total, também foi observada diferença significativa ($p=0,02$).

4.10 Cálculo da volumetria comparando as técnicas cirúrgicas

4.10.1 Avanço Fronto-orbital

A medição da volumetria craniana pré-operatória em pacientes com escafocefalia revelou uma média volumétrica de 826 cm³ ou 826 ml. No pós-operatório imediato, a média volumétrica registrou um volume de 955,6 cm³ ou 955,6 ml, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média

volumétrica de 1094,4 cm³ ou 1094,4 ml. A diferença entre o volume pós-operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de 268,5 cm³ ou 268,5 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 138,8 cm³ ou 138,8 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 129,7 cm³ ou 129,7 ml (Figuras 38 e 39).

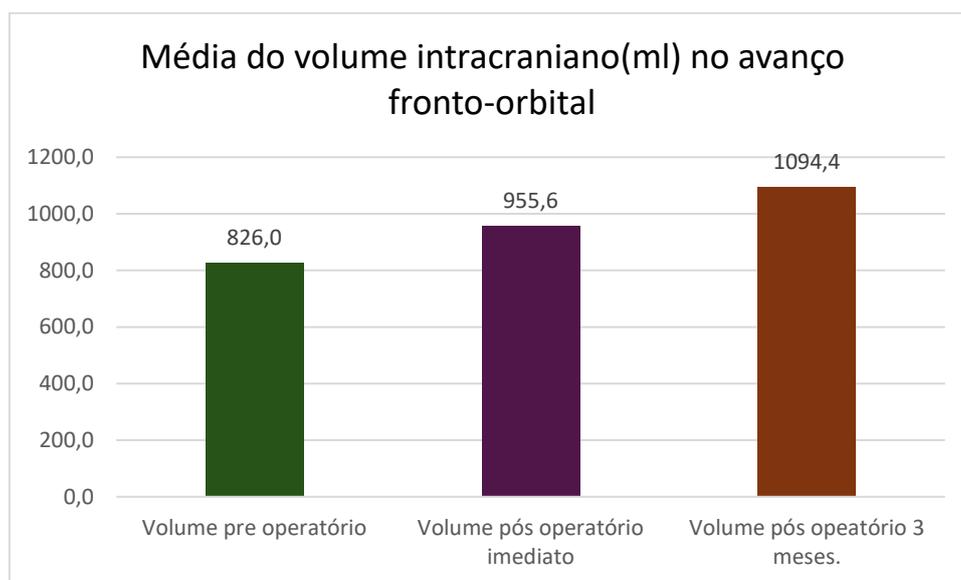


Figura 38. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes submetidos a avanço Fronto-orbital.

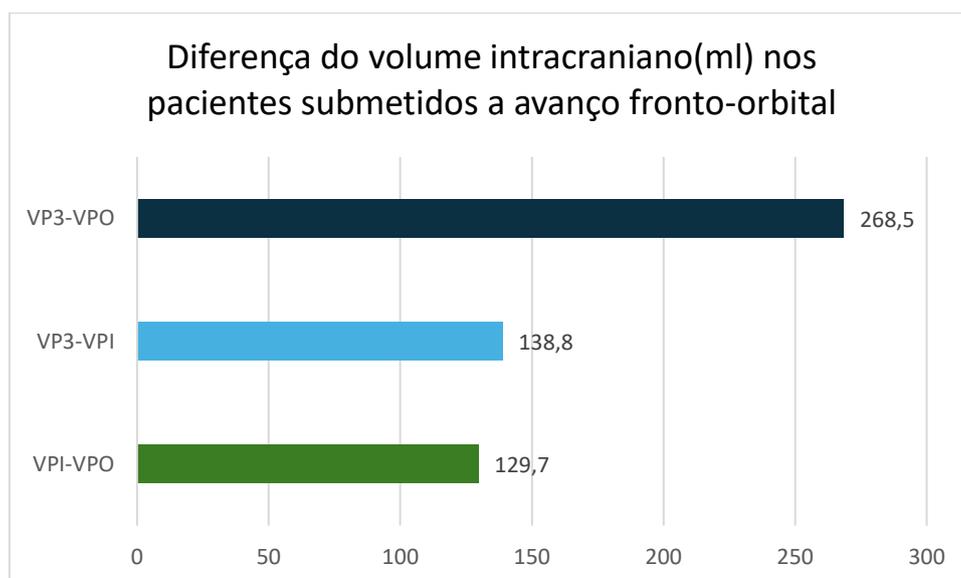


Figura 39. Figura da diferença de volume craniano entre os pacientes submetidos a cirurgia de avanço Fronto-orbital considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em três meses menos o volume pré-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de três meses menos o volume pós-operatório.

Ao comparar o volume craniano ganho pelo procedimento cirúrgico com o volume craniano ganho pelo paciente, não foi identificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,4$). No entanto, ao comparar o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico com o ganho volumétrico total, observou-se diferença altamente significativa ($p=0,0008$). Da mesma forma, a comparação do ganho volumétrico do paciente com o ganho volumétrico total também revelou diferença altamente significativa ($p=0,001$).

4.10.2 Técnica cirúrgica H de Renier

A medição da volumetria craniana pré-operatória em pacientes submetidos à técnica cirúrgica H de Renier revelou uma média volumétrica de 942,9 cm³ ou 942,9 ml. No pós-operatório imediato, a média volumétrica foi registrada em 1049,9 cm³ ou 1049,9 ml, enquanto no pós-operatório tardio, foi observada uma média volumétrica de 1166,9 cm³ ou 1166,9 ml. A diferença entre o volume pós-operatório tardio (VP3) e o volume pré-operatório (VPO) foi de 224 cm³ ou 224 ml. A diferença entre o cálculo do volume pós-operatório tardio e o volume pós-operatório imediato foi de 117 cm³ ou 117 ml, e a diferença entre o volume pós-operatório imediato e o pré-operatório foi de 107 cm³ ou 107 ml (Figuras 40 e 41).

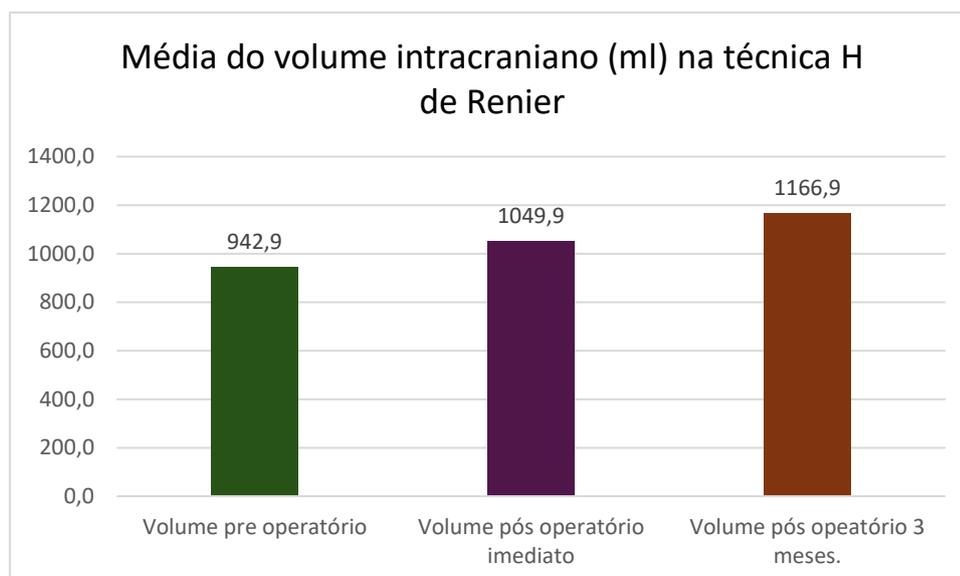


Figura 40. Média do volume intracraniana em ml no pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório nos pacientes submetidos a técnica cirúrgica H de Renier.

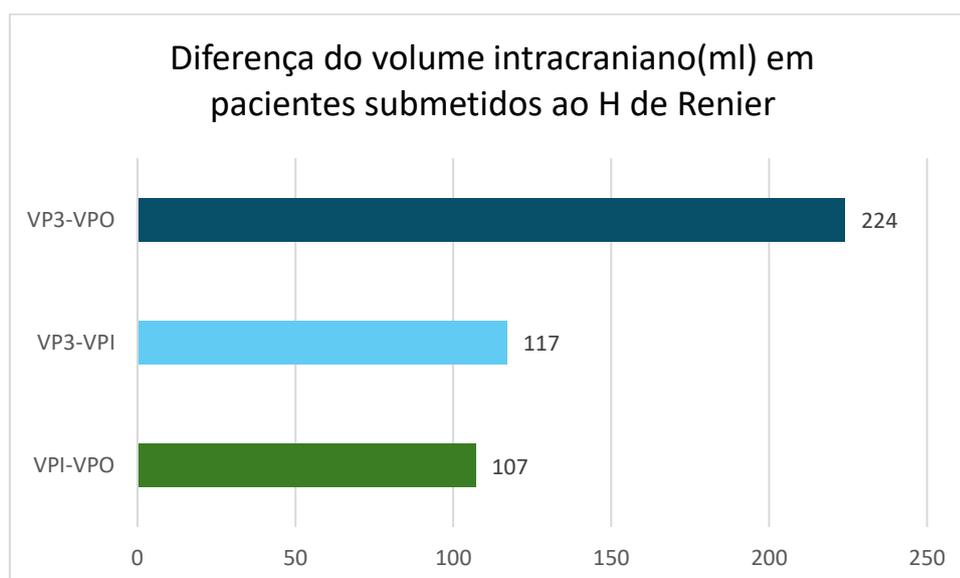


Figura 41. Diferença de volume craniano entre os pacientes submetidos a técnica cirurgia H de Renier considerando VP3-VPO: volume pós-operatório em 3 meses menos o volume pré-operatório. VP3-VPI: Volume pós-operatório de 3 meses menos o volume pré-operatório i.

A análise do ganho volumétrico dos pacientes submetidos à técnica cirúrgica H de Renier reflete resultados semelhantes à análise estatística dos pacientes com escafocefalia, uma vez que todos os pacientes deste grupo foram tratados usando essa técnica cirúrgica.

5 DISCUSSÃO

As tecnologias de impressão 3D para prototipagem rápida oferecem meios práticos e anatomicamente precisos para a produção de modelos específicos do paciente e relacionados a doença. Esses modelos possibilitam o planejamento cirúrgico, treinamento, simulação, transplantes de engenharia de tecidos e o desenvolvimento de dispositivos para a avaliação e tratamento de doenças neurocirúrgicas. A expansão dessa tecnologia na neurocirurgia beneficia profissionais, estagiários e pacientes.

Publicações recentes descreveram uma variedade de aplicações para a impressão 3D em várias subespecialidades da neurocirurgia, como indicado em uma meta-análise por Michael Randazzo em 2018.⁽³⁷⁾ Os termos de busca utilizados renderam 201 artigos da base de dados Compendex, 288 da Scopus e 265 do PubMed. Os resultados foram revisados manualmente para identificar aplicações clínicas de impressão 3D na área da neurocirurgia, resultando na seleção de 36 artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Dentre esses artigos, 12 estavam relacionados a aplicações em doenças cerebrovasculares, seis em neuro-oncologia, quatro em neurocirurgia funcional, cinco em cirurgia da coluna, seis em aplicação de cateteres, dois eram artigos de revisão, e dois estavam relacionados a outras subespecialidades da neurocirurgia, incluindo aplicações espinais e endoscópicas.

O objetivo da imagem na cranioestenose é confirmar um diagnóstico que permanece predominantemente clínico e auxiliar na classificação da síndrome, rastreando anormalidades intracranianas e extracranianas associadas.⁽³⁸⁾ A radiografia padrão e suas três incidências usuais (rosto, perfil, Worms e Bretton)

são, naturalmente, as primeiras investigações a serem realizadas. A tomografia computadorizada em janelas parenquimatosas e ossos é essencial, possivelmente com reconstrução 3D. A imagem de ressonância magnética também é crucial nas formas sindrômicas, juntamente com angiografia (analisando especialmente o retorno venoso), além de radiografias e ultrassonografias completas do esqueleto cardíaco e renal.

Uma sutura sinostótica é uma sutura ausente. Nos estágios iniciais, as deficiências suturais podem ser visíveis, mas são anômalas em sua forma e aparência, sem seus enrolamentos habituais. Na tomografia computadorizada, uma sutura sinostótica é espessada, normalmente com margens salientes em ambos os lados, intra e extracraniano.

A reconstrução 3D mostra claramente a(s) sinostose(s), embora não seja essencial. Além disso, ela pode causar impressões falsas de sinostose, especialmente ao nível das lambdóides na imagem de uma plagiocefalia posterior. Sinais radiológicos de hipertensão intracraniana são bem conhecidos: exagero de impressões digitiformes, localizadas em áreas sinostóticas ou difusas. Em bebês, essas impressões digitiformes às vezes afinam a abóbada do crânio de maneira significativa, criando lacunas. No lado endocraniano, a tomografia computadorizada mostrará em hipertensões intracranianas grandes espículas ósseas que escavam, às vezes profundamente, no parênquima cerebral.

Sem ou após a intervenção, é essencial monitorar a evolução das suturas e detectar o aparecimento de impressões digitais antes das manifestações clínicas de hipertensão intracraniana, principalmente oftalmológica. Deve-se enfatizar aqui que há sinostoses suturais em evolução, em casos muito

particulares. No pós-operatório, avaliamos a evolução dos retalhos e o crescimento ósseo, juntamente com seu remodelamento.

A estimativa da frequência de cranioestenoses na França com base em uma pesquisa de casos observados em crianças nascidas em 1990, 1991 e 1992.⁽³⁸⁾ Um total de 1.040 cranioestenoses foi identificado na França durante esses três anos. Este número, dividido pelo número de nascimentos durante o mesmo período, permite estimar a prevalência em 1/2.100 nascimentos. A verdadeira frequência é difícil de apreciar, e esse número deve ser considerado como um mínimo, pois uma proporção desconhecida de cranioestenoses não é reconhecida ou não é encaminhada ao cirurgião. Não é raro ver em consulta uma criança em idade escolar cujo diagnóstico foi feito por ocasião de uma radiografia do crânio feita por outro motivo, como um trauma, ou por ocasião de uma mudança de médico. Estudos realizados em outros países colocam a prevalência de cranioestenose entre 1/1.700 e 1/4.000 nascimentos.^(40,41)

Nas cranioestenoses não sindrômicas, a idade paterna e a idade materna não diferem significativamente da população geral, exceto nas craniossinostose complexas, no qual o contexto cultural muitas vezes resulta em mães jovens e pais idosos para as crianças (essa craniossinostose é especialmente observada em países islâmicos). Reefhuis e Honein (2004)⁽⁴²⁾ observaram uma idade materna maior em defeitos congênitos, especialmente na craniossinostose, enquanto a idade paterna é alta em Apert⁽⁴³⁾ Crouzon e Pfeiffer, e na cranioestenose coronal relacionada à mutação recorrente de FGFR3.⁽⁴⁴⁾ Nesta série, a proporção de pais com mais de 34 anos é de 52% na síndrome de Apert e 39% na doença de Crouzon, em comparação com 27% na população normal.

Foi demonstrado que o efeito da idade paterna na síndrome de Apert se deve, em parte, ao aumento da frequência de mutações no esperma.⁽⁴⁵⁾

No estudo de Abbott et al.⁽⁴⁶⁾, que investigou o volume craniano por tomografia computadorizada em 157 crianças, o volume craniano na população pediátrica sem nenhuma doença variou de 419 a 581 cm³ em crianças de 1 mês de vida, 700,5 a 971 cm³ em crianças de 6 meses, 870,2 a 1207,2 cm³ em crianças de 12 meses, e variou de 905,0 a 1255,5 cm³ em crianças de 14 meses de idade. Houve um ganho volumétrico médio de 46,7 cm³ mensal até o sexto mês de vida, um ganho médio de 28,7 cm³ do sexto mês ao primeiro ano de vida e um ganho de 17,4 cm³ do primeiro ano até um ano e quatro meses.⁽⁴⁶⁾ Em nosso trabalho, o volume craniano permaneceu dentro dos valores esperados para a faixa etária no pré-operatório. O ganho de volume com o procedimento cirúrgico foi considerável, com uma média de 123,3 cm³. O ganho de volume pelos pacientes apresentou uma média de 116,2 cm³ em 3 meses, ou seja, 38,7 cm³, muito próximo do valor apresentado por Abbott em seu trabalho.

Na braquicefalia, não houve diferença significativa, pois o número era muito baixo, com apenas dois pacientes. No entanto, ao comparar o ganho volumétrico pelo procedimento cirúrgico e o ganho volumétrico total, houve uma diferença muito significativa, com um valor de p de 0,008. Da mesma forma, ao comparar o ganho volumétrico pelos pacientes com o ganho volumétrico total, também houve uma diferença significativa, com um valor de p de 0,02.

No estudo do volume intracraniano de crianças com craniossinostose apresentado por Gault, foram estudadas 104 crianças, concluiu-se que a grande maioria das crianças apresenta crescimento volumétrico normal para a idade. Nas escafocefalias, o volume craniano em meninas é significativamente menor,

enquanto em meninos, o volume não tem alteração significativa.⁽³⁵⁾ Ao usar a técnica cirúrgica H de Renier para o tratamento das escafocefalias e ao comparar o ganho volumétrico do procedimento cirúrgico com o ganho volumétrico total, identificou-se uma diferença altamente significativa ($p=0,008$).

Além disso, ao comparar o ganho volumétrico do paciente com o ganho volumétrico total, também foi observada uma diferença significativa ($p=0,02$). Os volumes e as métricas de forma nos pacientes com craniossinostose com sutura única foram maiores do que os controles pareados por idade, tanto para pré quanto para pós-cirurgia. Até o momento, houve poucas avaliações do volume intracraniano em crianças com sinostose sagital, e os resultados foram inconsistentes. Lee et al. examinaram 46 pacientes não operados com sinostose sagital e descobriram que o volume intracraniano era menor que o normal em pacientes do sexo masculino antes dos 6 meses de idade, normal ou um pouco maior que o normal entre 7 e 12 meses e menor do que o normal em idades mais avançadas.⁽⁴⁷⁾ Antes disso, o mesmo grupo havia publicado dados indicando que, nos pacientes não operados, o volume intracraniano estava normal antes dos 30 meses de idade, mas maior que o normal após os 30 meses de idade.⁽⁴⁸⁾

Anderson et al. ⁽⁴⁹⁾ descobriram que, em um total de 41 casos não sindrômicos não operados de sinostose sagital, o volume intracraniano foi significativamente maior em pacientes do sexo masculino e feminino. No entanto, o mesmo grupo já havia publicado dados indicando que não houve diferença no volume intracraniano em pacientes não operados do sexo masculino, mas que pacientes do sexo feminino tiveram um volume intracraniano maior que o normal.⁽⁵⁰⁾

A análise do ganho volumétrico pelo Avanço fronto-orbital comparado com o ganho volumétrico total mostrou uma diferença muito significativa, com um valor de p de 0,0008. Isso indica que o avanço fronto-orbital cria muito espaço para o desenvolvimento craniano, corroborando um estudo que observou um aumento significativo do volume craniano após a cirurgia de expansão craniana em crianças com craniossinostose. Embora não tenha havido diferença estatística nos resultados radiológicos e clínicos em seu estudo, possivelmente devido ao pequeno tamanho da amostra e a curta duração do estudo, acredita que essas mudanças no volume craniano se correlacionarão com algum grau de melhora no sinal batido do cobre e atraso no desenvolvimento neurológico em estudos de longo prazo no futuro.⁽⁵¹⁾

No nosso estudo ao comparar o ganho volumétrico pelo procedimento cirúrgico de avanço fronto-orbital com o ganho volumétrico total em pacientes com trigonocefalia, houve uma diferença significativa no estudo, com um valor de p de 0,04. Quando comparamos o ganho volumétrico pelos pacientes com o ganho volumétrico realizado pela cirurgia, também houve uma diferença muito significativa, com um valor de p de 0,009.

O aumento médio do volume intracraniano relatado na literatura foi de 191,5 mL (28%) dentro da média de 101 dias.^(33,51) Também publicaram que o volume craniano muda, aumentando em torno de 201 ml, um aumento de 22% em três meses após a cirurgia. Em nosso estudo, houve um aumento de 136,4 ml em três meses na cirurgia de plagiocéfalia com avanço fronto-orbital, representando 51% do ganho total. Nas trigonocefalias submetidas ao avanço fronto-orbital, o ganho médio foi de 162,9 ml, ou seja, 26,5 ml maior do que os pacientes submetidos ao avanço fronto-orbital com plagiocéfalia. Isso pode ser

consequência da plagiocefalia ser uma craniossinostose assimétrica, dificultando assim o ganho volumétrico.

Na comparação das médias do ganho realizado pelos pacientes com trigonocefalia, braquicefalia e plagiocefalia com o ganho total, também houve uma diferença significativa, com um valor de p de 0,001. Isso sugere que o paciente é capaz de ganhar um volume significativo, assim como o ganho realizado pelo procedimento cirúrgico de avanço fronto-orbital.

Na craniossinostose, a pressão intracraniana (PIC) está evidentemente elevada em um terço dos casos, principalmente quando várias suturas estão envolvidas. Além disso, há uma relação provável entre PIC e nível mental. Após a cirurgia, a PIC diminui progressivamente. Um estudo realizado por Renier et al.⁽⁵⁰⁾ sugere que, se a pressão intracraniana pode ser estimada facilmente e sempre ela deve ser registrada em casos de craniossinostose. Esses registros poderiam ser um, mas apenas um, dos elementos que levam à decisão terapêutica final.

O estudo de Anderson et al.⁽³⁴⁾ mostrou que homens com sinostose metópica apresentaram volume intracraniano diminuído em comparação com uma população normal. Estudos adicionais serão realizados para esclarecer se existe uma verdadeira diferença de gênero nesta condição.

Gault et al.⁽³⁵⁾ usando determinações de PIC por TC e determinação cefalométrica de Lichtenberg para normalidade do PIC, investigaram se a craniossinostose resulta em PIC menor que o normal. Eles descobriram que a maioria dos indivíduos estava na faixa normal, embora os PIC para todos os grupos de craniossinostose, exceto para síndrome de Apert, estivessem menores que o normal. Eles descobriram que as pontuações do SD eram

estatisticamente significativas apenas se todos os dados fossem agrupados e os pacientes com síndrome de Apert fossem excluídos. Posnick e colegas (2010)⁽⁵³⁾ mediram PIC pré-operatórios para pacientes com sinostose metópica e sagital e descobriram que os PIC pré-operatórios de seus filhos estavam geralmente acima das normas de Lichtenberg para idade e sexo. Comentários sobre este artigo levantaram questões sobre os dados comparativos normais e os métodos para obtê-los. Netherway e colegas (2008)⁽⁵⁰⁾ descobriram que os PIC em pacientes com craniossinostose não sindrômica não eram menores que os encontrados nos dados normativos determinados por CT da Abbott-Netherway et al.⁽⁵⁰⁾ Com um tamanho de amostra maior, Anderson e colegas (2002)⁽³⁴⁾ relataram PIC reduzidos para pacientes com sinostose metópica.

Nenhuma evidência foi encontrada de que os volumes intracranianos (PIC) em pacientes com craniossinostose não sindrômica sejam menores, em média, do que aqueles em pacientes normais, exceto no caso de meninos com sinostose metópica. Tanto os grupos de meninas com sinostose sagital quanto os meninos com sinostose coronal unilateral apresentaram PIC maiores do que o normal. O fato de os meninos com sinostose metópica apresentarem PIC normais, enquanto o grupo mais velho apresentava PIC reduzidos (em média), pode ter implicações no momento da intervenção cirúrgica para esses pacientes. No entanto, a pequena amostra para o grupo mais velho sugere que a adição de mais casos seria prudente para validar essa associação provisória. As indicações apontam para a necessidade de a intervenção cirúrgica focar menos no ICV e mais na normalização da forma craniofacial, promovendo assim o desenvolvimento normal.⁽⁵⁰⁾

O uso de medidas de forma 3D e volumétricas mostra que o crescimento cerebral não é normal em pacientes com craniossinostose de sutura única. Embora a compreensão do que causa a craniossinostose ainda esteja em evolução, parece claro, após a análise de forma e volume em 3D, que a correção cirúrgica para craniossinostose melhora as diferenças cerebrais entre pacientes com craniossinostose e controles saudáveis. Quando apenas uma sutura é fundida, é provável que apenas uma cirurgia seja necessária para corrigir a forma anormal do crânio.

No entanto, este estudo piloto demonstra que a forma completa do cérebro é anormal antes e após a correção cirúrgica para sutura única metópica e sagital em pacientes com craniossinostose, indicando que o cérebro dessas crianças difere da população normal. O trabalho futuro inclui aumentar nossa coorte de craniossinostose, incluindo novas métricas de forma e o uso de uma modalidade de imagem diferente que permitirá a observação do cérebro, como a ressonância magnética. A análise estatística de grupos maiores de pacientes metópicos e sagitais ajudará a compreender a heterogeneidade da coorte de pacientes.⁽⁵⁴⁾

6 CONCLUSÕES

1. A craniossinostose mais comum é a escafocefalia, seguido da plagiocefalia e da trigonocefalia. A média de idade das crianças submetidas a correção cirúrgica foi de 9 meses, enquanto, a média de idade gestacional ao nascimento dos pacientes foi de 37 semanas e 5 dias. Por outro lado, a idade gestacional das crianças com craniossinostose complexa foi de 32 semanas.
2. O ganho volumétrico do procedimento cirúrgico é importante e está associado com a técnica de avanço fronto-orbital utilizada para correção de plagiocefalia e trigonocefalia e na técnica H de Renier para correção de escafocefalia.
3. O ganho volumétrico considerando o crescimento natural pós-operatório é importante em pacientes submetidos a correção de craniossinostose complexa, escafocefalia e na trigonocefalia e não foi tão expressivo na plagiocefalia.
4. O volume craniano dos pacientes com craniossinostose depende do tipo de craniossinostose, sendo a craniossinostose complexa e a escafocefalia o maior volume craniano no momento do diagnóstico, em contrapartida o volume craniano final é maior da escafocefalia.

REFERÊNCIAS

1. Hicdonmez T, Parsak T, Cobanoglu S. Simulation of surgery for craniosynostosis: a training model in a fresh cadaveric sheep cranium Technical note. *J Neurosurg* 2006;105(2 Suppl):150-2.
2. Liew Y, Beveridge E, Demetriades AK, Hughes MA. Br J Neurosurg. 3D printing of patient-specific anatomy: A tool to improve patient consent and enhance imaging interpretation by trainees. *Br J Neurosurg* 2015;29(5):712-4.
3. Xu WH, Liu J, Li ML, Sun ZY, Chen J, Wu JH. 3D printing of intracranial artery stenosis based on the source images of magnetic resonance angiograph. *Ann Transl Med* 2014 Aug;2(8):74.
4. Melchels FPW, Feijen J, Grijpma DW. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials* 2010 Aug;31(24):6121-30.
5. Lee KW, Wang S, Fox BC, Ritman EL, Yaszemski MJ, Lu L. Poly(propylene fumarate) bone tissue engineering scaffold fabrication using stereolithography: effects of resin formulations and laser parameters. *Biomacromolecules* 8(4):1077-84.
6. Stevens AG, Oliver CR, Kirchmeyer M, Wu J, Chin L, Polsen ES, Archer C, Boyle C, Garber J, Hart AJ. Conformal Robotic Stereolithography. [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363219/"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363219/) 3D Print Addit Manuf. 2016;3(4):226-35.
7. Zein I, Hutmacher DW, Tan KC, Teoh SH. Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials* 2002;23(4):1169-85
8. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng* 2015;9:4.
9. Korpela J, Kokkari A, Korhonen H, Malin M, Närhi T, Seppälä J. Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2013;101(4):610-9.

- 10.Liao HT, Lee MY, Tsai WW, Wang HC, Lu WC. Osteogenesis of adipose-derived stem cells on polycaprolactone- β -tricalcium phosphate scaffold fabricated via selective laser sintering and surface coating with collagen type I. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(10):E337-53.
- 11.Bae EJ, Kim JH, Kim WC, Kim HY. Bond and fracture strength of metal-ceramic restorations formed by selective laser sintering. *J Adv Prosthodont* 2014;6(4):266-71.
- 12.Shuai C, Zhuang J, Hu H, Peng S, Liu D, Liu J. In vitro bioactivity and degradability of β -tricalcium phosphate porous scaffold fabricated via selective laser sintering. *Biotechnol Appl Biochem* 2013;60(2):266-73.
- 13.Doyle H, Lohfeld S, McHugh P. Evaluating the effect of increasing ceramic content on the mechanical properties, material microstructure and degradation of selective laser sintered polycaprolactone/ β -tricalcium phosphate materials. *Med Eng Phys* 2015;37(8):767-76.
14. Xia Y, Zhou P, Cheng X, Xie Y, Liang C, Li C, Xu S. Selective laser sintering fabrication of nano-hydroxyapatite/poly- ϵ -caprolactone scaffolds for bone tissue engineering applications. *Int J Nanomedicine* 2013;8:4197-213.
- 15.Mazzoli A. Selective laser sintering in biomedical engineering. *Med Biol Eng Comput* 2013;51(3):245-56.
- 16.Catala M, Khonsari RH, Paternoster G, Arnaud É. Développement et croissance de la voûte du crâne [Development and growth of the vault of the skull]. *Neurochirurgie* 2019;65(5):210-215.
- 17.Vu HL, Panchal J, Parker EE, Levine NS, Francel P. The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg* 2001; 12:527–32.
- 18.Cohen, Jr MM. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med* 1993;47:581-616.
- 19.Noden DM. An analysis of migratory behavior of avian cephalic neural crest cells. *Dev Biol* 1975;42(1):106-30.

20. Serbedzija GN, Bronner-Fraser M, Fraser SE. Vital dye analysis of cranial neural crest cell migration in the mouse embryo. *Development* 1992;116(2):297-307.
21. Schowing, J. Influence inductrice de l'encéphale et de la chorde sur la morphogénèse du squelette crânien chez l'embryon de poulet. *J Embryol Exp Morphol* 1961;9:326-34.
22. Tyler MS. Development of the frontal bone and cranial meninges in the embryonic chick: an experimental study of tissue interactions. *Anat Rec* 1983;206(1):61-70.
23. Kim H-J, Rice DPJ, Kettunen PJ, Thesleff I. FGF-, BMP- and Shh-mediated signaling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development* 1998;125:1241-51.
24. Ito Y, Yeo JY, Chytil A, Han J, Bringas Jr P, Nakajima A, et al. Conditional inactivation of *Tgfr2* in cranial neural crest causes cleft palate and calvarial defects. *Development* 2003;130:5269-80.
25. Saito H, Yamamura K-I, Suzuki N. Reduced bone morphogenetic protein receptor type 1A signaling in neural-crest-derived cells cause facial dysmorphism. *Dis Model Mech* 2012; 5:948-55.
26. Couly, G. *Developpement cephalique*. s.l. Wolters Kluwer France, 1991.
27. Kopher RA, Nudera JA, Wang X, O'Grady K, Mao JJ. Expression of in vivo mechanical strain upon different wave forms of exogenous forces in rabbit craniofacial sutures. *Ann Biomed Eng* 2003;31(9):1125-31
28. Mao, J. *Mechanobiology of Craniofacial Sutures*. *Journal of Dental Research* 2002;81:810-6.
29. Gault DT, Renier D, Marchac D, Ackland FM, Jones BM. Intracranial volume in children with craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 1990;1(1):1-3.
30. Gordon, IRS. Measurement of cranial capacity in children. *J. Radiol* 1966; 46:377-381.

31. Mackinnon IL, Kennedy JA, Davis TV. The estimation of skull capacity from roentgenologic measurements. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1956;76(2):303-10.
32. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Cranial size and configuration in the Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Bio.* 1994;14(3):153-62.
33. Gosain AK, McCarthy JG, Glatt P, Staffenberg D, Hoffmann RG. A study of intracranial volume in Apert syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(2):284-95.
34. Anderson PJ, Netherway DJ, Abbott A, David DJ. Intracranial volume measurement of metopic craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2004;15(6):1014-6.
35. Gault DT, Renier D, Marchac D, Jones BM. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(3):377-81.
36. Marchac D. A frontal pattern for frontocranial remodeling. *Ann Plast Surg* 1986;17(3):263-5.
37. Randazzo M, Pisapia JM, Singh N, Thawani JP. 3D printing in neurosurgery: A systematic review. *Surg Neurol Int* 2016;7(Suppl 33):S801-9.
38. Apon C, Egardin ND, Rnaud A, Archac DM, Enier DR. La plagiocéphalie posturale ou plagiocéphalie. *Pédiatrie Pratique* 2004:155.
39. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1995; 13;55(4):500-4.
40. Chung CS, Myrianthopoulos NC. Factors affecting risks of congenital malformations. I. Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11(10):1-22.
41. David DJ, Poswhlo D, Simpson D. *The craniosynostoses*. Berlin:Springer 1982;54.

- 42.Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(9):572-9.
- 43.Blank CE. Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly)-observations on a British series of thirty-nine cases. *Ann Hum Genet* 1960;24:151-64..
- 44.Rannan-Eliya SV, Taylor IB, De Heer IM, Van Den Ouweland AM, Wall SA, Wilkie AO. Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. *Hum Genet* 2004;115(3):200-7.
- 45.Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003;73(4):939-47.
- 46.Abbott AH, Netherway DJ, Niemann DB, Clark B, Yamamoto M, Cole J, Hanieh A, Moore MH, David DJ. CT-determined intracranial volume for a normal population. *J Craniofac Surg* 2000;11(3):211-23.
- 47.Lee SS, Duncan CC, Knoll BI, Persing JA. Intracranial compartment volume changes in sagittal craniosynostosis patients: influence of comprehensive cranioplasty. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(1):187-96.
- 48.Heller JB, Heller MM, Knoll B, Gabbay JS, Duncan C, Persing JA. Intracranial volume and cephalic index outcomes for total calvarial reconstruction among nonsyndromic sagittal synostosis patients. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(1):187-95.
- 49.Anderson PJ, Netherway DJ, McGlaughlin K, David DJ. Intracranial volume measurement of sagittal craniosynostosis. *J Clin Neurosci* 2007;14(5):455-8.
- 50.Netherway DJ, Abbott AH, Anderson PJ, David DJ. Intracranial volume in patients with nonsyndromal craniosynostosis. *J Neurosurg* 2005;103(2 Suppl):137-41.
- 51.Sulong S, Alias A, Johanabas F, Yap Abdullah J, Idris B. Intracranial Volume Post Cranial Expansion Surgery Using Three-Dimensional Computed Tomography Scan Imaging in Children With Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2020;31(1):46-50.

52. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg* 1982;57(3):370-7.

53. Posnick JC, Tiwana PS, Ruiz RL. Craniofacial dysostosis syndromes: evaluation and staged reconstructive approach. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2010;18(2):109-28.

54. Paniagua B, Emodi O, Hill J, Fishbaugh J, Pimenta LA, Aylward SR, Andinet E, Gerig G, Gilmore J, van Aalst JA, Styner M. 3D of Brain Shape and Volume After Cranial Vault Remodeling Surgery for Craniosynostosis Correction in Infants. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2013;8672:86720V.

APÊNDICE

APÊNDICE A - MANUSCRITO DO ARTIGO A SER ENVIADO A PERIÓDICO PARA PUBLICAÇÃO

PRE- AND POSTOPERATIVE INTRACRANIAL VOLUMES IN CHILDREN WITH NON-SYNDROMIC CRANIOSYNOSTOSIS USING 3D VOLUMETRIC PRINTING TECHNIQUE

Gustavo Botelho Sampaio, Renne Perez Soares Santos, Linoel Curado Valsechi, Antônio Soares de Oliveira

ABSTRACT

Introduction: Corrective surgery for craniosynostosis presents several challenges to students during their training, with obtaining practical experience being one of the main obstacles. The skull is a very complex bone structure located at the cephalic end of the body. The neurocranium is formed by the bony structures that surround the brain, thus ensuring its protection. During the first years of life, the baby's skull grows exponentially. Understanding the normal growth and development of the cranial shape is essential for monitoring cranial development, detecting abnormalities, and evaluating the long-term results of craniosynostosis surgery.

Objectives: To study the cranial volume gained after surgical treatment of craniosynostosis using 3D printing technology.

Methodology: 36 patients who underwent craniosynostosis surgery at the Hospital da Criança e Maternidade from 2019 to 2022 were selected. Ten patients were excluded because they did not meet the prerequisites. Preoperative, immediate, and late postoperative (3 months) tomography examination was performed. Reconstructing the exams using the Blender program with cranial volume calculation. 3D printing of skulls using Sethi 3D printer. Evaluation of results using Student's t-test with independent samples.

Results: The study involved 26 patients, with ten presenting scaphocephaly treated with Renier's "H" cranial remodeling, five with trigonocephaly, five with plagiocephaly, and two with brachycephaly treated with front-orbital advancement (FOA). Cranial volumes were measured before and after surgery.

For patients undergoing Renier's "H" treatment, there was an average increase of 224 cm³ between the late postoperative and preoperative stages, with smaller differences between the immediate postoperative and preoperative stages. For those treated with FOA, the average difference between late postoperative and preoperative stages was 138.8 cm³, while between immediate postoperative and preoperative stages was 129.7 cm³.

Conclusion: The use of 3D shape and volumetric measurements shows that brain growth is not normal in patients with single suture craniosynostosis. Although the understanding of what causes craniosynostosis is still evolving, it seems clear after 3D shape and volume analysis that surgical correction for craniosynostosis improves brain differences between patients with craniosynostosis and healthy controls. The cranial volume gained by patients undergoing Renier's h technique and Fronto-orbital advancement is significant, showing that it may be possible to use less invasive techniques to take advantage of patients' natural volumetric gain.

Keywords: Craniosynostosis, Intracranial volume, fronto-orbital advancement surgery, Renier's h surgery.

INTRODUCTION

Over the past few years, 3D printing technology has advanced considerably, resulting in reduced production costs, improved accuracy of printed objects, and increased variety of materials for printing. These improvements have enabled the creation of a variety of products and made this technology available even for domestic use. In the medical field, 3D printing is increasingly being used to create models, devices, and custom implants, with the potential to enhance patient care.

Specifically in neurosurgery, 3D printing has had a significant impact, aiding in the visualization of complex anatomical structures and in the planning of delicate surgical procedures. This is crucial, as most traditional imaging methods, such as X-rays, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI), provide images in two dimensions (2D) or in a 3D volume in 2D slices (Xu WH, 2014). 3D printing enables the reconstruction of anatomical structures into 3D

physical models, facilitating surgical planning and education for patients and students.

Craniosynostoses are a group of alterations in the shape and growth of the skull, resulting from partial and premature fusion of one or more sutures in the cranial vault and its base. These changes in the sutures cause restrictions in the development of certain areas of the skull, compensated by abnormal growth in other regions. Depending on the affected sutures, different specific types may develop.

Surgical treatment is indicated for a significant portion of craniosynostosis patients to avoid the consequences. It is preferable for this treatment to be performed early, in the first few months of life, as it provides better aesthetic and functional outcomes and prevents brain compression. Early diagnosis of the disease is necessary to enable this early treatment.

In summary, 3D printing has demonstrated its potential in various areas of neurosurgery, including surgical planning, training and education, the development of surgical devices, and the advancement of tissue engineering implants. Cranial volumetry calculation has always been a major challenge; however, with technological evolution, it is now possible to perform volumetric calculation more conveniently and accurately. Given this, the proposal of this study is to use 3D printing technology to perform pre and postoperative volumetric calculation of children with non-syndromic craniosynostosis.

OBJECTIVE

To study the cranial volume gained after surgical treatment of craniosynostosis using 3D printing technology.

MATERIALS AND METHODS

The study enrolled 36 patients who underwent craniosynostosis surgery at the Children's Hospital and Maternity of São José do Rio Preto (HCM) between 2019 and 2022. However, 10 patients were excluded: three had syndromic

craniosynostosis, two lacked suitable images for printing, three had unretrievable CT scans, and two were over 2 years old at surgery. Inclusion criteria comprised children under two years old with non-syndromic craniosynostosis, operated on at HCM between 2019 and 2022, who underwent preoperative, immediate postoperative (within 24 hours), and 3-month follow-up CT scans. Complex craniosynostosis was defined as early closure of two or more sutures. All patients underwent preoperative, immediate postoperative, and 3-month post-surgery CT scans.

Tomographic scans, with 4mm slice thickness, were conducted preoperatively, immediately postoperatively, and three months after surgery. Blender® software facilitated 3D reconstruction, with subsequent volume measurement using the program's internal algorithm. Statistical analysis employed the student's t-test for dependent samples.

The study received approval from the research ethics committee of the School of Medicine of São José do Rio Preto.

RESULTS

Scaphocephaly was observed in 38% of patients and was treated using Renier's "H" cranial remodeling technique. Another 38% presented craniosynostosis involving multiple sutures, with variations in surgical approaches. Among these cases, some exhibited trigonocephaly, plagiocephaly, and brachycephaly, and were managed with AFO and frontal remodeling techniques by Arnaud and Marchac. (Renier, Christian Sainte-Rose, & Hirsch., 1982),

Preoperative intracranial volume measurements in patients with plagiocephaly averaged 868.9 cm³. Postoperative volumes immediately after surgery averaged 999.79 cm³, increasing to 1136.2 cm³ in the late postoperative period, resulting in a total volume gain of 237.99 cm³. Significant differences were noted when comparing surgical volumetric gain with total volumetric gain.

For trigonocephaly cases, the average preoperative intracranial volume was 808.3 cm³. Postoperative volumes immediately after surgery averaged 958.5 cm³, increasing to 1101.7 cm³ in the late postoperative period, resulting in a total volume gain of 293.4 cm³. Significant differences were observed in comparing

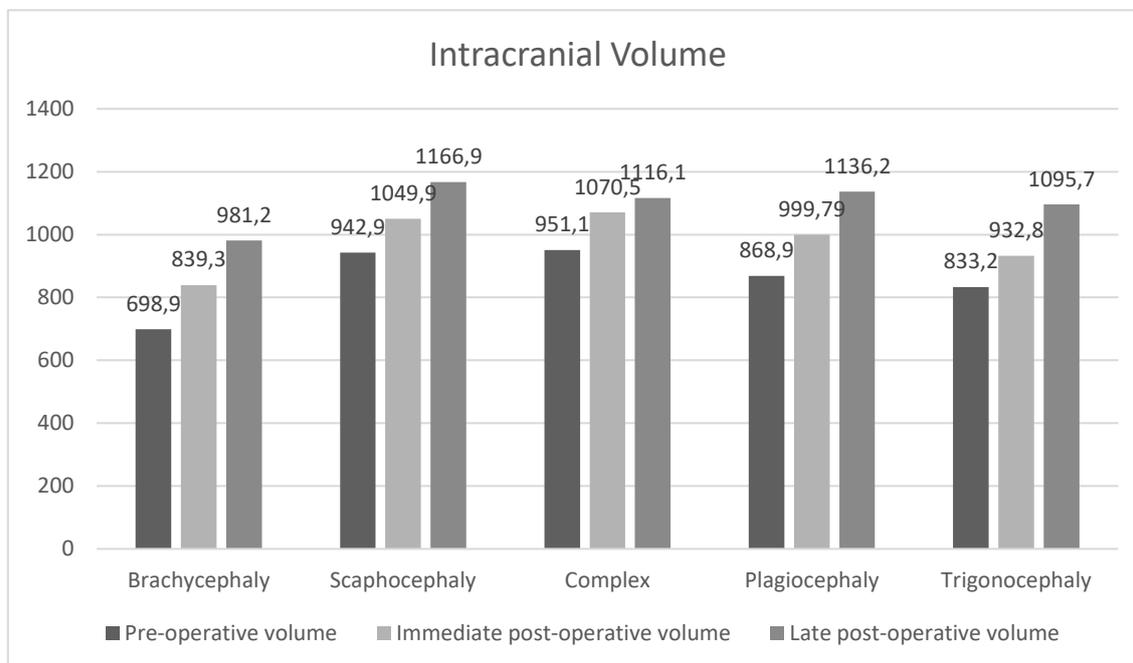


Figure 1: Disposition of pre operative, immediate, and late post-operative intracranial volume separated by types of craniosynostosis.

surgical volumetric gain with total volumetric gain.

In patients with complex craniosynostosis, the average preoperative intracranial volume was 951.1 cm³. Postoperative volumes immediately after surgery averaged 1070.5 cm³, increasing to 1116.1 cm³ in the late postoperative period, resulting in a total volume gain of 165.1 cm³. No significant differences were observed in comparing surgical volumetric gain with total volumetric gain.

Similar patterns were observed in cases of brachycephaly, scaphocephaly, and AFO, where significant differences were found when comparing surgical volumetric gain with total volumetric gain, indicating the influence of surgical intervention on cranial volume changes.

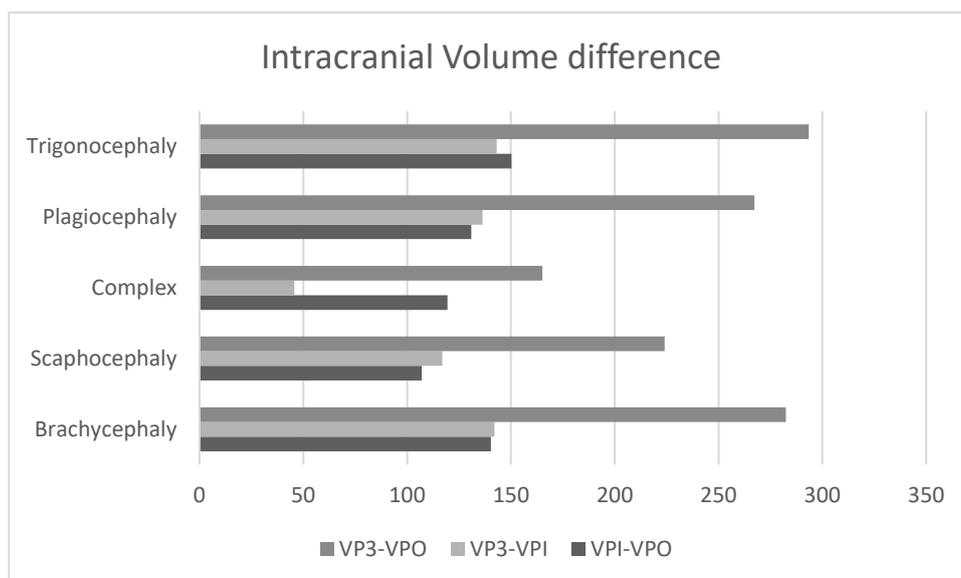


Figure 2: Difference between intracranial volume, where VPI is the pre-operative volume, VPO is the immediate post-operative volume and VP3 is the post-operative volume after 3 months. POV-VPI means the intracranial volume gained by the surgical procedure. VP3-VPO is the intracranial volume gained by the natural development of the skull and VP3-VPI is the total intracranial gain volume.

DISCUSSION

Studies conducted globally have reported a prevalence range for craniosynostosis between 1/1,700 and 1/4,000 births (Chung CS, 1975; David DJ, 1982).

Abbott et al.'s study (Abbott, 2000) investigating cranial volume using computed tomography (CT) in a pediatric cohort of 157 children revealed a progressive increase in cranial volume across infancy, ranging from 419 to 581 cm³ in 1-month-olds, 700.5 to 971 cm³ in 6-month-olds, 870.2 to 1207.2 cm³ in 12-month-olds, and 905.0 to 1255.5 cm³ in 14-month-olds.

Despite the limited number of cases, no significant differences in volumetric gains were observed in brachycephaly. However, when comparing surgical procedure-induced volumetric gains to total volumetric gains, a highly significant difference emerged ($p=0.008$). Similarly, significant differences were noted when contrasting patient-induced volumetric gains with total volumetric gains ($p=0.02$).

In Gault's study examining intracranial volume in 104 children with craniosynostosis, it was concluded that most children exhibited age-appropriate volumetric growth. Notably, girls with scaphocephaly displayed significantly smaller cranial volumes compared to boys, who showed no significant variations (Gault, 1990).

Utilizing Renier's H surgical technique for scaphocephaly treatment, a highly significant difference was detected when comparing surgical procedure-induced volumetric gains to total volumetric gains. Similarly, significant differences were observed when contrasting patient-induced volumetric gains with total volumetric gains. Notably, patients with single-suture craniosynostosis exhibited larger volumes and altered shape metrics compared to age-matched controls, both pre- and post-surgery.

Existing studies on intracranial volume in sagittal synostosis have yielded inconsistent results. Lee et al. found variations in intracranial volume across different age groups, with male patients exhibiting below-normal volumes before 6 months, normal to slightly elevated volumes between 7 and 12 months, and decreased volumes in older age groups. Conversely, Anderson et al. reported significantly larger intracranial volumes in both male and female patients with untreated sagittal synostosis. (Lee SS, 2010).

The analysis of volumetric gains following AFO surgery compared to total volumetric gains revealed a highly significant difference, underscoring the procedure's impact on cranial development. This aligns with Shukriyah et al.'s findings, which documented notable increases in cranial volume post-cranial expansion surgery for craniosynostosis. While Shukriyah et al. noted no statistical differences in radiological and clinical outcomes, they speculated on the long-term correlation between volumetric changes and neurological development improvement.

In our study, significant differences were observed when comparing volumetric gains from AFO surgery to total volumetric gains in trigonocephaly patients. Similarly, highly significant differences were noted when contrasting patient-induced volumetric gains with total volumetric gains. In comparison, Shukriyah et al. reported an average increase of 191.5 mL (28%) in intracranial

volume within an average of 101 days post-surgery. Our study showed a volumetric increase of 136.4 mL in 3 months following AFO surgery for plagiocephaly, representing 51% of the total gain. Additionally, patients with trigonocephaly undergoing AFO exhibited an average gain of 162.9 mL, 26.5 mL larger than those with plagiocephaly undergoing the same procedure.

Overall, comparisons of volumetric gains between various craniosynostosis types and surgical interventions highlight significant differences, emphasizing the multifaceted nature of cranial development and the need for tailored treatment approaches. Further research incorporating larger patient cohorts and advanced imaging modalities will provide deeper insights into craniosynostosis pathophysiology and optimize therapeutic outcomes.

CONCLUSION

The most common craniosynostosis is scaphocephaly, followed by plagiocephaly and trigonocephaly. The average age of children undergoing surgical correction was 9 months, while the average gestational age at birth of the patients was 37 weeks and 5 days. On the other hand, the gestational age of children with complex craniosynostosis was 32 weeks.

The volumetric gain from the surgical procedure is important and is associated with the AFO technique used for correction of plagiocephaly and trigonocephaly and the H technique of Renier for correction of scaphocephaly.

The volumetric gain considering natural postoperative growth is important in patients undergoing correction of complex craniosynostosis, scaphocephaly, and trigonocephaly and was not as significant in plagiocephaly.

The cranial volume of patients with craniosynostosis depends on the type of craniosynostosis, with complex craniosynostosis and scaphocephaly having the highest cranial volume at the time of diagnosis, whereas the final cranial volume is higher in scaphocephaly.

REFERÊNCIAS

- Abbott, A. H. (Volume 11 de may de 2000). CT-Determined Intracranial Volume for a Normal Population. *The journal of craniofacial surgery*, pp. 211-223.
- Anderson Pj, N. (2007). Intracranial volume measurement of sagittal craniosynostosis. *J Clin Neurosci*, pp. 455-8.
- Anderson PJ, N. E. (2004). Intracranial volume measurement of metopic craniosynostosis. *J Craniofac Surg*, pp. 15 : 1014-1016.
- Anderson, P. J. (Numero 6 de Volume 15 de 2004). Intracranial Volume Measurement of Metopic Craniosynostosis. *The journal of craniofacial Surgery*.
- Blanck, C. (1960). Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly). Observations on a British series of thirtynine cases. *Ann Hum Genet*, pp. 151-164.
- C APON -D EGARDIN N, A. R. (2004). La plagiocéphalie posturale ou plagiocéphalie. *Pédiatrie Pratique*, p. 155.
- C. Mandrycky, Z. W. (2016). 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnology advances*, pp. 422-434.
- C. Shuai, J. Z. (2013). In vitro bioactivity and degradability of beta-tricalcium phosphate porous scaffold fabricated via selective laser sintering. *Biotechnol Appl Biochem*, pp. 266-73.
- Cohen MM Jr, K. S. (1994). Cranial size and configuration in the Apert Syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* , pp. 14: 153-162.
- Cohen, J. M. (1993). Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med*, pp. 47:581-616.
- Couly, G. (1991). *Developpement cephalique*. Wolters Kluwer France.
- David DJ, P. D. (1982). The craniosynostoses. *Berlin : Springer*, p. 54.
- E.J. Bae, J. K. (2014). Bond and fracture strength of metal-ceramic restorations formed by selective laser sintering. *J Adv Prosthodont*, pp. 266-71.
- F.P. Melchels, J. F. (10 de 12 de 2010). A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*, pp. 6121-30.
- Gault DT, R. E. (1990). Intracranial volume in children with craniosynostosis. *J Craniofac Surg*, pp. 1 : 1-3.
- Gault DT, R. E. (1992). Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*, pp. 90 : 377-381.

- Glaser RL, B. K. (2003). The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet*, pp. 939-947.
- Gosain AK, M. J. (1995). A study on intracranial volume in Apert Syndrome. *Plast Reconstr Surg*, pp. 95:284-295.
- Hicdonmez T, P. T. (2006). Simulation of surgery for craniosynostosis: a training model in a fresh cadaveric sheep cranium Technical note. *J Neurosurg*, pp. 150–152.
- I.R.S.Gordon. (Maio de 1966). Measurement of cranial capacity in children. *J. Radiol*, pp. 377-381.
- I.T. Ozbolat, Y. Y. (2013). Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, pp. 691-9.
- Ito Y, Y. J. (2003). Conditional inactivation of Tgfr2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvarial defects. *Development*, pp. 130:5269–80.
- JB, H. (2008). Intracranial volume and cephalic index outcomes for total calvarial reconstruction among nonsyndromic sagittal synostosis patients. *Plast Reconstr Surg*, pp. 187-95.
- K.W. Lee, S. W. (2010). Poly(propylene fumarate) bone tissue engineering scaffold fabrication using stereolithography: effects of resin formulations and laser parameters. *Biomacromolecules*, pp. 1077-84.
- Kim H-J, R. D. (1998). FGF-, BMP- and Shh-mediated signaling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development*, pp. 125:1241–51.
- Klein GT, L. Y. (12 de 10 de 2013). 3D Printing and Neurosurgery—Ready for Prime Time? *World Neurosurg*, pp. 80:233-5.
- Kopher, R. A. (2003). Expression of in vivo mechanical strain upon different wave forms of exogenous forces in rabbit craniofacial sutures. *Ann Biomed Eng*, pp. 31, 1125-1131.
- Lajeunie E, L. M.-P. (1995). A genetic study of non syndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet*, pp. 500-504.
- Lee SS, D. C. (2010). Intracranial compartment volume changes in sagittal craniosynostosis patients: Influence of comprehensive cranioplasty. *Plast reconstr Surg*, pp. 187-96.
- Liew Y, B. E. (12 de 10 de 2015). Br J Neurosurg. *3D printing of patient-specific anatomy: A tool to improve patient consent and enhance imaging interpretation by trainees.*, pp. 29:712-4.
- M. Catalaa, R. K. (11 de 2019). Développement et croissance de la voûte du crâne. *Neurochirurgie*, pp. 210-215.

- Mao, J. (2002). Mechanobiology of Craniofacial Sutures. *Journal of Dental Research*, pp. 81, 810-816.
- Marchac, D. (September de 1986). A frontal Pattern For Frontocranial Remodeling. *Annals of Plastic Surgery* , p. Vol 17 No 3.
- Mazzoli, A. (2013). Selective laser sintering in biomedical engineering. *Med Biol Eng Comput*, pp. 245-56.
- Michael Randazzo, J. M. (16 de 04 de 2018). 3D printing in neurosurgery: A systematic review. *Surgical neurology international*, p. S809.
- Netherway DJ, A. (2005). Intracranial volume in patients with nonsyndromal craniosynostosis. *J Neurosurg*, pp. 137-41.
- Netherway, D. J. (2005). Intracranial volume in patients with nonsyndromal craniosynostosis. *J Neurosurg (Pediatrics 2)* , pp. 137-141.
- Paniagua, B. (29 de March de 2013). 3D of Brain Shape and Volume After Vault Remodeling Surgery for Craniosynostosis Correction in Infants. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, p. 8672:86720.
- Rannan-Eliya SV, T. I. (2007). Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. *Hum Genet*, pp. 200-207.
- Reefhuis J, H. M. (2004). Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta, 1968-2000 : teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, pp. 572-579.
- Renier, D., Christian Sainte-Rose, M., & Hirsch., J.-F. (September de 1982). Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg*, p. Volume 57.
- Saito H, Y. K.-I. (de 2012). Reduced bone morphogenetic protein recep-tor type 1A signaling in neural-crest-derived cells cause facial dysmorphism. *Dis Model Mech*, pp. 5:948–55.
- Schowing, J. (1961). Influence inductrice de l'encéphale et de la chorde sur la morpho genèse du squelette crânien chez l'embryon de poulet. *J Embryol Exp Morphol*, pp. 9:326–34.
- Serbedzija GN, B.-F. M. (1992). Vital dye analysis of cranial neural crest migration in the mouse embryo. . *Development*, pp. 116:297–307.
- Shukriyah Sulong, M. (0 de 0 de 2019). Intracranial Volume Pos Cranial Expansion Surgery Using Three-Dimensional Computed Tomography Scan Imaging in Children with Craniosynostosis. *The journal of craniofacial Surgery* , pp. 00-00.
- Tai BL, R. D. (12 de 10 de 2015). Development of a 3D-printed external ventricular drain placement simulator: Technical note. *J Neurosurg*, pp. 123:1-7.

- Tyler, M. (1983). Development of the frontal bone and cranial mesenchyme in the embryonic chick: experimental study of tissue interactions. *Anat Rec*, pp. 206:61–70.
- Vu HL, P. J. (2001). The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg*, pp. 12:527–32.
- Xu WH, L. J. (12 de 10 de 2014). 3D printing of intracranial artery stenosis based on the source images of magnetic resonance angiograph. *Ann Transl Med*, p. 2:74.
- Y. Xia, P. Z. (2013). Selective laser sintering fabrication of nano-hydroxyapatite/poly-epsilon-caprolactone scaffolds for bone tissue engineering applications. *Int J Nanomedicine*, pp. 4197-213.

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Modelo em acordo com a Resolução nº 466, de 2012 – Conselho Nacional de Saúde)

Título do estudo: Cálculo da volumetria craniana usando impressão 3D em crianças com craniossinostose não síndrômica.

Você está sendo convidado a participar de um estudo científico, porque seu filho/sua filha realizou tratamento cirúrgico de craniossinostose antes do segundo ano de vida e não apresenta nenhuma síndrome genética associada a craniossinostose, este estudo poderá aumentar o conhecimento a respeito de craniossinostose, calculando o volume craniano ganho antes e após a cirurgia.

Leia cuidadosamente o que segue e me pergunte sobre qualquer dúvida que você tiver, os telefones de contato estão no final do termo. Este documento é chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) e explica este estudo e qual será a participação de seu filho ou sua filha, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios referentes à participação nesta pesquisa, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento (TCLE) e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão se deseja participar ou não desta pesquisa.

Não tenha pressa para se decidir!

DO QUE SE TRATA O ESTUDO?

O estudo visa calcular o volume craniano antes da cirurgia, imediatamente após a cirurgia, ou seja, em 24 horas e após 3 meses do procedimento cirúrgico. Para realizar este cálculo iremos utilizar os exames de tomografia que seu filho ou sua filha fizeram e um programa de impressão 3D. O nome do paciente não será publicado no artigo científico e nem citado na apresentação, não será publicada ou reproduzida nenhuma foto de exame ou do paciente, apenas usaremos o volume do crânio nos exames de tomografia.

O objetivo desse estudo é comparar o ganho de volume antes e depois da cirurgia.

COMO SERÁ REALIZADO O ESTUDO?

Você será convidado por meio de ligação telefônica e por formulário digital. A pesquisa será realizada da seguinte maneira: Análise dos exames de tomografia antes, imediatamente depois e após 3 meses da cirurgia e iremos calcular o volume craniano em todas as etapas.

Você tem o direito de não responder a qualquer questão, sem necessidade de explicação ou justificativa para tal, podendo também se retirar da pesquisa a qualquer momento.

MINHA IDENTIDADE SERÁ DIVULGADA? A IDENTIDADE DO MEU FILHO OU MINHA FILHA SERÁ DIVULGADA?

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase da pesquisa ou dados pessoais. Ao utilizarmos seus dados nesta pesquisa, sua privacidade, do seu filho e sua filha serão preservadas e todos os esforços serão realizados para que os dados não sejam expostos/vazados. Os dados serão anonimizados, isto é, não poderão ser ligados ao paciente, assim ficará assegurada a sua privacidade, confidencialidade, a proteção dos dados de forma que não sofra discriminação de qualquer natureza.

Os dados coletados serão utilizados apenas NESTA pesquisa e os resultados divulgados em eventos ou revistas científicas apenas para fins de estudo.

Após o término da pesquisa, o pesquisador se compromete a enviar os resultados em formato acessível, bem como o acesso aos resultados de quaisquer achados que forem encontrados.

ESSES PROCEDIMENTOS SÃO DESCONFORTÁVEIS OU GERAM RISCOS PARA MIM?

Não, os exames de tomografia já foram realizados conforme o protocolo de tratamento de craniossinostose, assim não será necessário nenhum outro procedimento ou exame. Caso necessário, oferecemos o apoio necessário e/ou encaminhamento para tratamento sem nenhum custo a você, ao SUS ou ao seu convênio de saúde.

É possível que seu filho ou sua filha não seja beneficiado diretamente ao participar desta pesquisa, porém a participação irá contribuir para descobrir o volume craniano ganho antes e após o procedimento cirúrgico.

O QUE ACONTECE COM QUEM NÃO PARTICIPA DO ESTUDO?

Não lhe acontecerá nada se você não quiser participar desta pesquisa. Também será aceita a sua recusa em participar desta pesquisa, assim como a sua desistência a qualquer momento, sem que haja qualquer prejuízo de continuidade de qualquer tratamento nessa instituição, penalidade ou qualquer tipo de dano à sua pessoa. Será mantido total sigilo sobre a sua identidade e a qualquer momento você poderá solicitar que seus dados não sejam utilizados nesta pesquisa.

GANHAREI /PAGAREI ALGO POR PARTICIPAR?

Você não terá nenhum tipo de despesa por participar da pesquisa, durante todo o decorrer do estudo.

Você será acompanhado e terá assistência imediata, bem como o pesquisador se responsabilizará pela assistência integral dos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa, sejam eles diretos ou indiretos, imediatos ou tardios.

A assistência integral a que se refere este Termo de Consentimento não tira seu direito de solicitar indenização por meio de vias judiciais, se quiser.

CONTATO COM O PESQUISADOR E O CEP

Em caso de dúvidas ou problemas com a pesquisa, você poderá procurar o **pesquisador responsável** Dr. Gustavo Botelho Sampaio pelo e-mail

gustavo.sampaio@hcmriopreto.com.br ou ainda pelo telefone:32015000 ramal 3171, no endereço: Av. Jamil Feres Kfourri, 60 - Jardim Panorama, São José do Rio Preto - SP, 15091-240 nos das 08:00 às 17:00.

Para maiores esclarecimentos, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da FAMERP (CEP/FAMERP) está disponível no telefone: (17) 3201-5813 ou pelo e-mail: cepfamerp@famerp.br, localizado na Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 em São José do Rio Preto/SP no horário de funcionamento das 7:30 às 16:00 de segunda à sexta.

O CEP (Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos) é um grupo formado por pessoas que trabalham ou não com pesquisa e que realizam a revisão ética inicial e contínua do estudo para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Li o TERMO DE CONSENTIMENTO e concordo em participar da pesquisa proposta.

ANEXO B – Imagens de reconstrução de tomografia no programa Blender utilizadas para os cálculos volumétricos do estudo

