

# ANESTHESIOLOGY

## Resposta do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna para anestesia, Pneumoperitônio, e inclinação de cabeça para cima durante a laparoscopia Colecistectomia

Maria Skytjoti, MD, Maja Elstad, MD, Ph.D.,  
Signe Søvik, MD, Ph.D.

*Anesthesiology* 2019; 131:512–20

### PerSpectiva do editor

#### O que já sabemos sobre este tópico

- O débito cardíaco é um regulador independente do fluxo sanguíneo cerebral em seres humanos saudáveis e acordados
- A relação entre débito cardíaco e fluxo sanguíneo cerebral em pacientes anestesiados submetidos à laparoscopia não foi previamente caracterizada

#### O que este artigo nos diz que é novo

- Na profundidade da anestesia em estado estacionário, em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, a criação de pneumoperitônio diminuiu o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna, enquanto a pressão arterial média e os níveis de dióxido de carbono expirado permaneceram inalterados

O fluxo sanguíneo cerebral é regulado por uma interação de acoplamento neurovascular, reatividade de oxigênio e dióxido de carbono, inervação simpática e autorregulação que amortecer variações na pressão arterial média (PAM).<sup>1</sup> Numerosas alterações cardiorrespiratórias induzidas pela anestesia e ventilação mecânica podem, portanto, afetar o fluxo cerebral, e as técnicas cirúrgicas podem agravar os problemas. Pouco se sabe sobre como a implementação do pneumoperitônio com dióxido de carbono e o posicionamento da cabeça erguida contribuem para a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral induzida pela anestesia geral em humanos. Aqui, investigamos essa questão em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

### abstrato

**Fundo:** Pouco se sabe sobre como a implementação do pneumoperitônio e da posição de inclinação da cabeça erguida contribui para a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral induzida pela anestesia geral em humanos. Investigamos essa questão em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, levantando a hipótese de que alterações cardiorrespiratórias durante esse procedimento reduziram a perfusão cerebral.

**Métodos:** Em um estudo observacional não randomizado de 16 pacientes (estado físico I ou II da Sociedade Americana de Anestesiologistas) submetidos à colecistectomia laparoscópica, a velocidade sanguínea da artéria carótida interna foi medida por ultrassom Doppler em quatro momentos: acordado, após a indução da anestesia, após a indução do pneumoperitônio, e após inclinação da cabeça para cima. O diâmetro do vaso foi obtido a cada vez e o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna, a principal variável de resultado, foi calculado. Os autores registraram o contorno do pulso estimado da pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), índice de volume sistólico (VS), índice cardíaco, dióxido de carbono expirado (TE<sub>co</sub>), índice bispectral<sub>2</sub> e configurações do ventilador. Os resultados são medianas (IC 95%).

**resultados:** O fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminuiu após a indução da anestesia de 350 ml/min (273 a 410) para 213 ml/min (175 a 249; -37%,  $P<0,001$ ), e tendeu a diminuir ainda mais com o pneumoperitônio (178 ml/min [127 a 208], -15%,  $P=0,026$ ). A inclinação não induziu nenhuma alteração adicional (171 ml/min [134 a 205]). ET<sub>coe</sub> e o índice bispectral permaneceram inalterados após a indução. A PAM diminuiu com a anestesia, de 102 (91 a 108) para 72 (65 a 76) mmHg, e depois permaneceu inalterada (Pneumoperitônio: 70 [63 a 75]; Inclinação: 74 [66 a 78]). O índice cardíaco diminuiu com anestesia e com pneumoperitônio (geral de 3,2 [2,7 a 3,5] para 2,3 [1,9 a 2,5] l · min<sup>-1</sup> · m<sup>-2</sup>); a inclinação não induziu nenhuma alteração adicional (2,1 [1,8 a 2,3]). A análise de regressão múltipla atribuiu a queda no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna à redução do índice cardíaco (tanto a FC quanto o índice SV contribuem) e a PAM ( $P<0,001$ ). O diâmetro do vaso também diminuiu ( $P<0,01$ ).

**conclusões:** Durante a colecistectomia laparoscópica, o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminuiu com a anestesia e com o pneumoperitônio, em estreita associação com reduções no índice cardíaco e na PAM. A inclinação da cabeça para cima não causou redução adicional. O débito cardíaco afeta independentemente o fluxo sanguíneo cerebral humano.

(*ANESTHESIOLOGY* 2019; 131:512–20)

Embora o pneumoperitônio artificial durante a colecistectomia laparoscópica seja geralmente bem tolerado, o método altera a condição cardiovascular do paciente.<sup>2,3</sup> e fisiologia respiratória,<sup>4,5</sup> desafiando o controle do fluxo sanguíneo cerebral. Anestesia geral, ventilação mecânica, posição de Trendelenburg reversa e pneumoperitônio podem juntos levar ao comprometimento hemodinâmico. A insuflação de dióxido de carbono aumenta a resistência vascular sistêmica (RVS),<sup>2</sup> enquanto o aumento das pressões intraperitoneal e intratorácica reduz o retorno venoso para o coração direito e, portanto, o volume sistólico (VS) e o débito cardíaco (DC). O pneumoperitônio desloca o diafragma cefálico,

Para obter um slide PPT para download contendo as informações de citação deste artigo, visite [https://anesthesiology.pubs.asahq.org/ss/downloadable\\_slide.aspx](https://anesthesiology.pubs.asahq.org/ss/downloadable_slide.aspx).

Submetido para publicação em 23 de agosto de 2018. Aceito para publicação em 6 de maio de 2019. Da Divisão de Fisiologia, Instituto de Ciências Médicas Básicas (MS, ME) e Instituto de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina (SS), Universidade de Oslo, Oslo, Noruega; Departamento de Anestesia e Terapia Intensiva, Hospital Universitário de Akershus, Lørenskog, Noruega (SS).

Copyright © 2019, American Society of Anesthesiologists, Inc. Todos os direitos reservados. *Anesthesiology* 2019; 131:512–20. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002838

fazendo com que as pressões nas vias aéreas aumentem e a capacidade residual funcional e a complacência pulmonar diminuam como resultado da formação de atelectasia basal.<sup>6</sup>A pressão expiratória final positiva (PEEP) usada para preservar a oxigenação e melhorar a mecânica respiratória pode comprometer ainda mais o retorno venoso.<sup>7</sup>

A posição de cabeça erguida melhora a mecânica respiratória, mas não favorece o retorno venoso ao coração. Na presença de hipovolemia e hipotensão a hipocapnia pode agravar a hipoperfusão cerebral, sendo a cerebrovasculatura altamente reativa à pressão parcial arterial de dióxido de carbono (Paco).

9-11

2

Nenhum monitoramento direto do fluxo sanguíneo cerebral está em uso clínico de rotina, portanto sua otimização tem habitualmente se baseado em medidas indiretas, como pressão arterial e gasometria arterial. Vários estudos descobriram, no entanto, que também dentro da região clássica do platô de autorregulação (60 a 150 mmHg),<sup>12</sup> flutuações na PAM estão associadas a flutuações na velocidade do sangue arterial cerebral.<sup>13,14</sup>Na verdade, o patamar de autorregulação parece ser estreito, inclinado, menos eficaz durante a hipotensão do que a hipertensão, e com um tamponamento mais fraco para alterações rápidas da PAM do que para alterações lentas.<sup>1,13,15</sup>Muitos aspectos da autorregulação cerebral, entretanto, permanecem sem solução.

Em humanos saudáveis e acordados, descobriu-se que o fluxo sanguíneo na artéria carótida interna diminui em associação com reduções no DC, apesar da PAM inalterada.<sup>16</sup>Estudos experimentais usando velocidade do sangue cerebral<sup>17-20</sup>ou imagem de xenônio<sup>21</sup>como índice de perfusão cerebral apoiam esses achados. Em populações cirúrgicas, a relação entre CO e fluxo sanguíneo cerebral não está bem caracterizada.

Queríamos investigar se o fluxo sanguíneo cerebral seria afetado pelo pneumoperitônio, um procedimento cirúrgico de rotina que, no entanto, apresenta uma série de desafios fisiológicos. Em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva, avaliamos os efeitos da indução da anestesia, ventilação com pressão positiva, pneumoperitônio e inclinação da cabeça para cima no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna. Essas alterações no fluxo sanguíneo foram então relacionadas às medições não invasivas contínuas de PAM e DC. demonstram aqui que o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminui significativamente em associação com redução de CO, independentemente da profundidade da anestesia, PAM e dióxido de carbono expirado (ETco). O CO é um regulador independente do fluxo sanguíneo cerebral humano.

## Materiais e métodos

### critério de eleição

Foram recrutados indivíduos saudáveis (estado físico I ou II da American Society of Anesthesiologists [ASA]), não obesos (índice de massa corporal menor ou igual a 32kg/m<sup>2</sup>) adultos (pelo menos 18 anos de idade) agendados para colecistectomia laparoscópica ambulatorial. Todos os pacientes elegíveis no período do estudo (10 de janeiro a 10 de março de 2018) foram convidados a participar. Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito para participar. Nossos procedimentos estavam em conformidade

à Declaração de Helsinque, e o Comitê Regional de Ética (Oslo, Noruega; ref. No.: 2017/1064) e o Diretor Institucional de Proteção de Dados (ref. No.: 2017/163) aprovaram o protocolo e os procedimentos do estudo.

Os pacientes aceitos como casos diurnos são geralmente saudáveis, mas alguns tomam medicação crônica (*por exemplo*, hipertensão idiopática, hipotireoidismo ou diabetes mellitus tipo II). Para obter uma população representativa, esses pacientes foram incluídos se relatassem cumprimento da medicação e se a pressão arterial e as medições de açúcar no sangue estivessem dentro dos limites normais no dia da cirurgia. Pacientes com doença cerebrovascular conhecida não foram incluídos. Nenhum cálculo formal de poder estatístico foi realizado. Um tamanho de amostra igual ou superior a 15 pacientes foi considerado adequado com base em nossa experiência anterior com medições do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna em humanos saudáveis.

### Procedimento de anestesia

Nosso estudo foi puramente observacional. Todos os procedimentos anestésicos e cirúrgicos seguiram os protocolos da unidade e foram realizados pela equipe da unidade. Os pacientes foram pré-medicados 30 a 60 minutos antes da operação com *por sistema operacional* paracetamol 15 mg/kg, diclofenaco 50 a 100 mg, dexametasona 8 a 16 mg e formulação de depósito de oxicodona 5 a 10 mg. Após 2 a 3 minutos de pré-oxigenação com oxigênio a 100%, a anestesia foi induzida com remifentanil e propofol em infusão controlada com base na idade do paciente e corpo ideal peso. Condições adequadas para intubação endotraqueal foram alcançadas com remifentanil; bloqueio neuromuscular não foi utilizado. A anestesia foi mantida com fentanil 3 a 5 mcg/kg e infusões de remifentanil e propofol a critério do anestesista. Metoclopramida 10 mg e ondansetrona 4 mg foram administrados por via intravenosa no final da cirurgia para prevenir náuseas e vômitos pós-operatórios. Doses intermitentes de efedrina (10 mg) e fenilefrina (100 mcg) ou infusão de fenilefrina foram usadas quando apropriado para manter a PAM.

Os pacientes foram ventilados por ventilação controlada por pressão regulada com 40% de oxigênio no ar, volumes correntes de 5 a 6ml/kg de peso corporal ideal, relação inspiratória/expiratória de 1:2 e PEEP de 5 a 8 cm HO, visando pressões máximas nas vias aéreas de 20 a 24 cm HO. A frequência respiratória inicial foi de 12 respirações por minuto. A frequência respiratória e o volume corrente foram ajustados conforme necessário para preservar a eucapnia. O monitoramento anestésico padrão incluiu pressão arterial oscilométrica (sistólica, diastólica, média) a cada cinco minutos, oximetria de pulso, frequência cardíaca (FC), eletrocardiograma de três derivações e capnografia. Um índice bispectral foi usado para monitorar a profundidade da anestesia. Após a insuflação de dióxido de carbono, a pressão intraperitoneal foi mantida entre 11 e 14 mmHg durante todo o procedimento.

## gravações

A velocidade média do sangue da artéria carótida interna foi medida por ultrassom Doppler (sonda de 8 MHz, ângulo de insonação de 60°, Mylab Alpha, Esaote, Adcare, Noruega), aproximadamente 2 cm acima da bifurcação da artéria carótida comum para evitar fluxo turbulento.<sup>11</sup> A pressão arterial não invasiva do dedo foi registrada continuamente a partir do dedo médio esquerdo (monitor de contorno de pulso do dedo Finometer, Finapres Medical Systems, Holanda) posicionado ao nível do coração, e a PAM foi calculada. pressão usando uma braçadeira antes das gravações.<sup>22</sup> As estimativas de VS e DC foram calculadas batimento a batimento a partir da curva de pressão arterial do dedo usando o algoritmo Modelflow.<sup>22,23</sup>

Trabalhos anteriores demonstraram boa correspondência entre o VS calculado por este algoritmo e o VS medido por ultrassonografia Doppler durante normovolemia e hipovolemia central, sendo o algoritmo particularmente preciso no acompanhamento de variações no volume sistólico.<sup>24,25</sup> Durante a cirurgia cardíaca, o CO estimado por este método correspondeu bem às medidas de CO por termodiluição da artéria pulmonar.<sup>26</sup>

As medições da velocidade sanguínea média da artéria carótida interna foram registradas durante 10 a 14 ciclos cardíacos, 4 a 6 vezes em cada um dos seguintes estados: (1) paciente acordado totalmente monitorado na mesa de operação, (2) aproximadamente dois minutos após a indução da anestesia e intubação endotraqueal, (3) aproximadamente um minuto após a indução do pneumoperitônio, com o paciente na posição horizontal, e (4) aproximadamente um minuto após a inclinação da cabeça para cima (*ou seja*, posição de Trendelenburg reversa). O valor mediano da velocidade da artéria carótida interna (das 4 a 6 médias obtidas em cada estado) foi utilizado nas análises subsequentes. O diâmetro da artéria carótida interna no local da insonação foi obtido em cada estado antes do registro da velocidade. O volume de batimento da artéria carótida interna foi calculado a partir da velocidade mediana da artéria carótida interna e do diâmetro do vaso. O fluxo sanguíneo da artéria carótida interna foi calculado a partir do volume de batimento da artéria carótida interna multiplicado pela FC mediana nesse estado. FC, PAM, VS, DC, RVS, ETco, pico de pressão nas vias aéreas, PEEP, frequência respiratória, e o volume corrente foram registrados simultaneamente com os registros da velocidade da artéria carótida interna (gravações de aproximadamente 2 minutos), obtendo imagens da anestesia e telas do monitor de contorno de pulso a cada três segundos com o uso de um iPad (Apple, EUA). Os valores medianos foram calculados para cada estado. Foram calculados o índice cardíaco, o índice VS e o índice RVS, ajustando-se assim para a área de superfície corporal dos pacientes. A ETco em pacientes acordados foi coletada da máscara facial durante a pré-oxigenação; durante os outros estados, o ETco foi amostrado do tubo endotraqueal. A ETco em pacientes acordados foi coletada da máscara facial durante a pré-oxigenação; durante os outros estados, o ETco foi amostrado do tubo endotraqueal.

2

## Análise Estatística

Os valores relatados são medianas com IC de 95% calculado pela estimativa de Hodges-Lehmann, salvo indicação em contrário. O

O teste de Friedman para quatro amostras relacionadas foi usado para testar a diferença entre os quatro estados. O teste de postos sinalizados de pares combinados de Wilcoxon contra uma alternativa bilateral foi usado para testar diferenças entre estados para nossa variável de resultado primário, fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (StatXact, Cytel Studio 10, Cytel Inc., EUA). Para este teste o nível de significância foi corrigido por Bonferroni e fixado em  $P < 0,01$ . Para facilitar a comparação com outros trabalhos, as alterações percentuais no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna, índice cardíaco, PAM e FC entre estados também foram calculadas para cada sujeito; foram calculadas medianas e IC de 95% da variação percentual. A resposta do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna às alterações nas variáveis cardiopulmonares atribuíveis à anestesia, pneumoperitônio e inclinação da cabeça para cima foi modelada usando regressão múltipla linear de efeitos mistos (plataforma Fit Model, Personality Mínimos quadrados padrão, método REML, software SAS-JMP 12 para Windows, SAS Institute, EUA). O objetivo da análise multivariada foi identificar a(s) variável(ões) cardiovascular(ais) ou respiratória(s) que poderiam prever uma alteração no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna, enquanto controla fatores de confusão, como o uso de vasopressores, e a correlação entre observações do mesmo sujeito (desenho de medidas repetidas). O fluxo sanguíneo da artéria carótida interna foi a variável resposta. FC, índice VS, índice cardíaco, PAM e ETco foram preditores contínuos (efeitos fixos). O uso de vasopressores em cada momento (variável dicotômica: Sim/Não) foi inserido como preditor categórico (covariável, efeito fixo). A identidade do sujeito foi inserida como um efeito aleatório para explicar a correlação entre observações repetidas do mesmo sujeito. O método de máxima verossimilhança restrita O uso de vasopressores em cada momento (variável dicotômica: Sim/Não) foi inserido como preditor categórico (covariável, efeito fixo). A identidade do sujeito foi inserida como um efeito aleatório para explicar a correlação entre observações repetidas do mesmo sujeito. O método de máxima verossimilhança restrita O uso de vasopressores em cada momento (variável dicotômica: Sim/Não) foi inserido como preditor categórico (covariável, efeito fixo). A identidade do sujeito foi inserida como um efeito aleatório para explicar a correlação entre observações repetidas do mesmo sujeito. O método de máxima verossimilhança restrita<sup>27</sup> foi utilizada para a estimação dos coeficientes de efeitos fixos e estimativas de componentes de variância para efeitos aleatórios. A estrutura de covariância utilizada foi a estrutura de Componentes de Variância. Seguiu-se uma sequência variável forward pré-determinada, inserindo inicialmente a PAM, depois o índice cardíaco e por fim a ETco e o uso de vasopressores no modelo. Se o índice cardíaco fosse um preditor significativo, tentava-se a substituição pelo índice de FC e VS. A inspeção dos gráficos residuais não revelou desvios dos pressupostos de normalidade e homocedasticidade. O nível de significância estatística foi fixado em  $P < 0,05$ .

## resultados

Dezessete pacientes, quatro homens e treze mulheres, com idade entre 45,5 anos (variação de 23 a 76), índice de massa corporal 28,4 (variação de 21,1 a 31,5), estado físico ASA I ou II foram recrutados. As comorbidades dos pacientes incluíam diabetes mellitus tipo II (2 de 17), hipercolesterolemia (2 de 17), hipertensão idiopática (6 de 17), transtorno bipolar (1 de 17) e asma (1 de 17). Uma mulher foi excluída da análise devido à observação inesperada de uma possível estenose da artéria carótida interna. Em quatro dos dezesseis pacientes restantes não tivemos tempo suficiente para obter medidas durante o pneumoperitônio na posição horizontal;

esses pacientes forneceram apenas dados parciais. Todos os dados coletados foram analisados e nenhum outlier foi observado.

As taxas de infusão de propofol [mediana (quartis)] foram 7,1 (5,9 a 7,9), 6,3 (5,8 a 7,6) e 6,1 (5,8 a 7,1) mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> após a indução anestésica, pneumoperitônio e inclinação da cabeça, respectivamente. As taxas de infusão de remifentanil correspondentes foram 0,28 (0,16 a 0,41), 0,30 (0,25 a 0,36) e 0,30 (0,24 a 0,39) mcg · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>. A efedrina foi administrada isoladamente (8 de 16 pacientes) ou em combinação com fenilefrina (2 de 16 pacientes) para restaurar a PAM após a indução da anestesia e inclinação da cabeça para cima. A mediana (quartis) das doses totais de efedrina (10mg) ou fenilefrina (0,1mg) foi 1 (0 a 2). As medições da velocidade sanguínea da artéria carótida interna foram feitas somente após qualquer vasopressor administrado ter feito efeito e a PAM ter sido restaurada.

A Tabela 1 apresenta valores absolutos das variáveis cerebrovasculares, cardiovasculares e respiratórias em cada momento. A Figura 1 resume o fluxo e velocidade médios da artéria carótida interna do grupo, diâmetro da artéria carótida interna, índice cardíaco, índice VS, FC, PAM, índice RVS e ETco em pacientes acordados e após anestesia, pneumoperitônio e inclinação.

## efeitos da anestesia

A indução da anestesia e a intubação traqueal resultaram em redução de 18% no índice cardíaco ( $-28$  a  $-9\%$ ;  $P=0,001$ ) e uma redução de 30% na PAM ( $-37$  a  $-24\%$ ;  $P<0,001$ ) em comparação com o estado de vigília. O declínio no índice cardíaco resultou de uma queda na FC ( $P=0,002$ ); O índice SV permaneceu inalterado, provavelmente devido a um declínio acentuado no índice SVR (fig. 1).

O diâmetro da artéria carótida interna diminuiu ( $P<0,010$ ) na indução da anestesia (tabela 1), enquanto

o volume de batimento da artéria carótida foi reduzido em 27% ( $-38$  a  $-20\%$ ;  $P<0,001$ ) e o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna foi reduzido em 37% ( $-45$  a  $-31\%$ ;  $P<0,001$ ).

## efeitos do pneumoperitônio

A indução do pneumoperitônio com o paciente na posição horizontal induziu um aumento acentuado no índice de RVS ( $P<0,001$ ) e uma queda no índice SV ( $P<0,005$ , fig. 1), fazendo com que o índice cardíaco diminua em mais 16% ( $-22$  a  $-11\%$ ;  $P=0,001$ ). Em comparação com as medidas após a indução anestésica, a FC e a PAM permaneceram inalteradas. O volume do batimento da artéria carótida interna diminuiu mais 16% ( $-22$  a  $-14\%$ ;  $P=0,026$ ) após a insuflação do pneumoperitônio, fazendo com que o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminua em mais 15% ( $-29$  a  $-7\%$ ;  $P=0,026$ ). A profundidade da anestesia (índice bispectral, taxas de infusão de propofol e remifentanil) não se alterou após a indução da anestesia, e a ETco foi mantida inalterada pelos ajustes do ventilador.

### efeitos da inclinação da cabeça para cima

O posicionamento do paciente na posição de Trendelenburg reversa não induziu alterações adicionais no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ou no volume de batimento da artéria carótida interna. Além disso, o índice cardíaco permaneceu inalterado, à medida que o índice VS diminuiu marginalmente ( $P=0,024$ ), mas o HR aumentou ( $+15\%$ ,  $P=0,003$ ) e recuperou os valores pré-anestésicos. O índice SVR, MAP e ETco não sofreram alterações (tabela 1).

## Efeitos combinados de anestesia, pneumoperitônio e inclinação

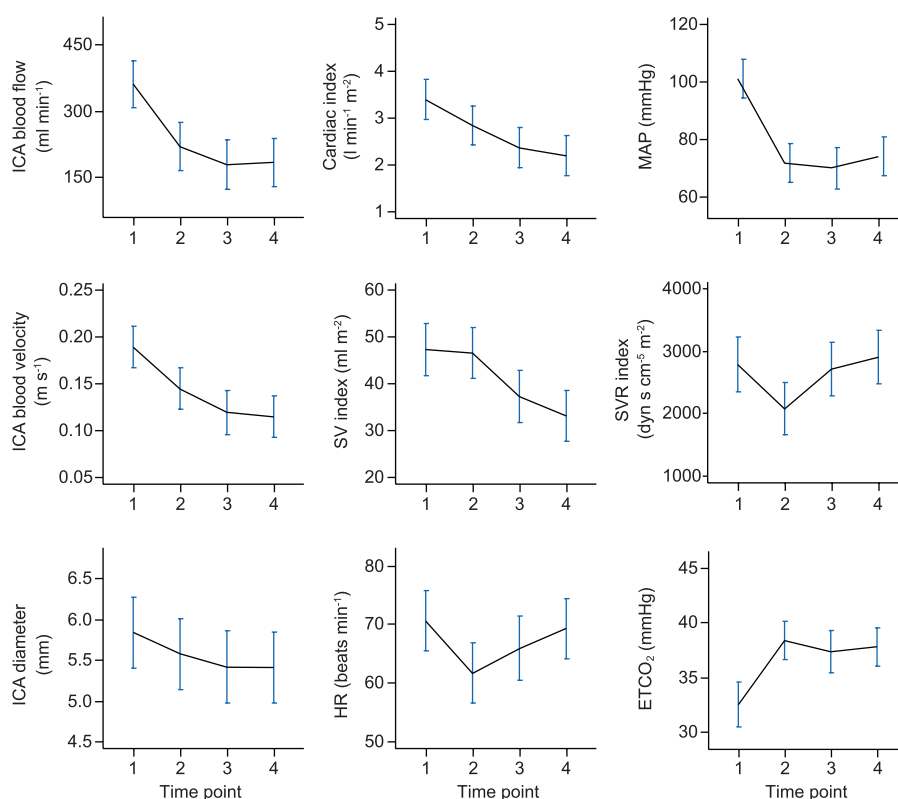
No geral, em comparação com o estado de vigília, o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminuiu 48% ( $-55$  a  $-43\%$ ,  $P<0,001$ ),

**tabela 1.** Variáveis cerebrovasculares, cardiovasculares e respiratórias em quatro momentos diferentes durante a colecistectomia laparoscópica em 16 pacientes do estado físico I-II da Sociedade Americana de Anestesiologistas

	acordado	após a indução de anestesia	depois Pneumoperitônio*	depois Inclinação de cabeça para cima
Fluxo sanguíneo da ACI, ml/min	350 (273–410)	213 (175–249)	178 (127–208)	171 (134–205)
Volume de batimento da ACI, ml	5,2 (4,0–5,7)	3,6 (2,9–3,9)	2,8 (2,0–3,3)	2,5 (2,0–3,1)
Diâmetro da ACI, mm	5,9 (5,2–6,2)	5,6 (5,1–5,9)	5,3 (4,8–5,6)	5,5 (5,0–5,7)
mapa, mmHg	102 (91–108)	72 (65–76)	70 (63–75)	74 (66–78)
Índice cardíaco, l · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>	3,2 (2,7–3,5)	2,8 (2,3–3,1)	2,3 (1,9–2,5)	2,1 (1,8–2,3)
Índice SV, ml · m <sup>-2</sup>	46,2 (37,7–51,1)	47,5 (39,3–50,7)	37,1 (29,4–41,0)	31,7 (27,1–37,2)
Hora, batimentos/min	70 (63–75)	60 (55–65)	65 (65–70)	69 (63–73)
Índice SVr, dyn s · cm <sup>-5</sup> · m <sup>-2</sup>	2609 (2342–3208)	2051 (1732–2423)	2522 (2267–3102)	2770 (2294–3469)
p <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O		17 (16–17)	19 (18–19)	19 (18–19)
volume corrente, ml		410 (375–435)	380 (355–405)	406 (370–430)
freqüência respiratória, respirações/min		12 (12–13)	12 (12–13)	13 (12–14)
setco, mmHg	32 (29–35)	38 (36–40)	38 (35–38)	38 (36–39)
Índice bispectral	94 (94–95)	33 (27–37)	35 (32–37)	32 (28–36)

\* n = 12. Amostragem do filtro do umidificador na máscara facial quando acordado, caso contrário, do tubo endotraqueal. Os dados são medianas com IC 95% calculado pela estimativa de Hodges Lehmann.

etco, dióxido de carbono expirado; ACI, artéria carótida interna; Contorno de pulso do dedo estimado (Finometer) mAp, pressão arterial média; FC, freqüência cardíaca; VS, volume sistólico; RVS, resistência vascular sistêmica; p, pico de pressão nas vias aéreas.



**Figura 1.** Alterações cerebrovasculares e cardiovasculares durante colecistectomia laparoscópica em 16 pacientes saudáveis submetidos a cirurgia ambulatorial sob anestesia com propofol-remifentanil. Os valores foram medidos em quatro momentos: (1) acordado, (2) após indução anestésica e intubação, (3) após pneumoperitônio e (4) após inclinação da cabeça para cima. ACI, artéria carótida interna; contorno de pulso digital não invasivo estimado mAp, pressão arterial média; índice VS, volume sistólico normalizado para área de superfície corporal; FC, frequência cardíaca; índice SVr, resistência vascular sistêmica normalizada pela área de superfície corporal; etco<sub>2</sub>, dióxido de carbono expirado amostrado de máscara facial (estado de vigília) ou tubo endotraqueal. Os dados são médias com barras de confiança de 95%.

volume de batimento da artéria carótida interna em 47% (-54 a -42%,  $P < 0,001$ ) e índice cardíaco em 36% (-41 a -32%,  $P < 0,001$ ; Figo. 1). O teste de Friedman confirmou que o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna era significativamente diferente entre os estados ( $P < 0,001$ ).

#### modelo de efeitos mistos

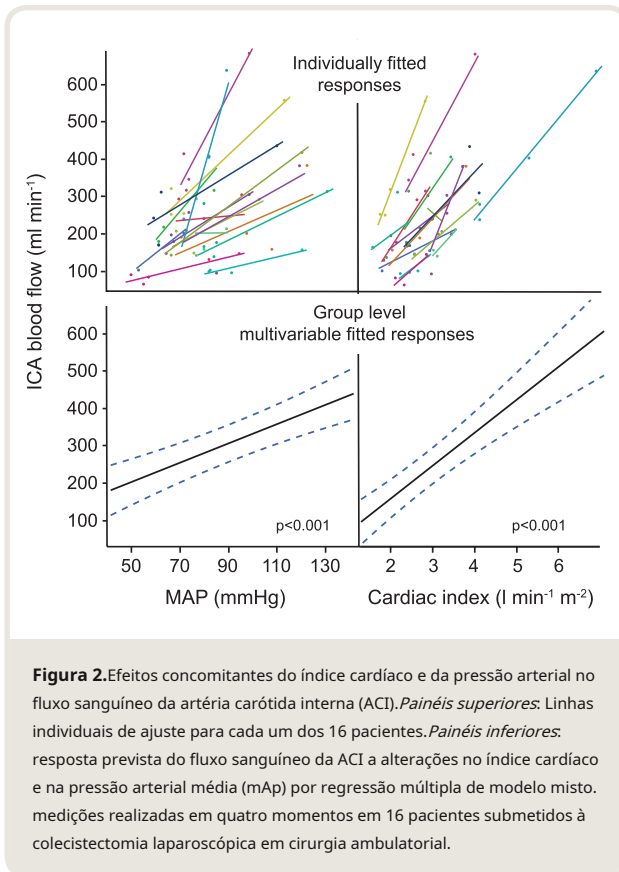
Um modelo linear de efeitos mistos explicou 88% da variação no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (Ajustado  $R^2 = 0,88$ ;  $P = 0,001$ ). O índice cardíaco e a PAM contribuíram significativamente para a variação do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (fig. 2). A ETco<sub>2</sub> e o uso de vasopressores não contribuíram e por isso foram retirados do modelo. Uma gota de  $1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  no índice cardíaco previu uma queda de 88ml/min no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ( $P < 0,001$ ), enquanto uma queda de 10 mmHg na PAM previu uma queda de 26ml/min no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ( $P < 0,001$ ). Da variância aleatória total, 75% foram atribuídos à variabilidade entre os indivíduos. Quando o índice VS e a FC foram introduzidos como preditores em vez de valores cardíacos

índice, uma redução de  $10 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$  no índice VS previu uma redução de 64ml/min no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ( $P < 0,001$ ), uma redução de 10 batimentos/min na FC previu uma redução de 63ml/min no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ( $P < 0,001$ ), e uma redução de 10 mmHg na PAM previu uma redução de 21ml/min no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ( $P < 0,001$ ).

#### discussão

Demonstramos aqui que em pacientes com estado físico ASA I-II submetidos a cirurgia laparoscópica eletiva, o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminuiu 48% do estado de vigília para o ambiente com anestesia, pneumoperitônio e inclinação da cabeça para cima. Embora o metabolismo cerebral reduzido atribuível à anestesia provavelmente tenha contribuído, descobrimos que o índice cardíaco e a PAM foram os principais preditores da resposta do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna. Esses achados contrastam a visão clássica da autorregulação cerebral e introduzem o débito cardíaco como um efector independente do fluxo sanguíneo cerebral durante cirurgia laparoscópica.





**Figura 2.** Efeitos concomitantes do índice cardíaco e da pressão arterial no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (ACI). *Painéis superiores:* Linhas individuais de ajuste para cada um dos 16 pacientes. *Painéis inferiores:* resposta prevista do fluxo sanguíneo da ACI a alterações no índice cardíaco e na pressão arterial média (mAp) por regressão múltipla de modelo misto. medições realizadas em quatro momentos em 16 pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica em cirurgia ambulatorial.

A indução do pneumoperitônio diminuiu o índice cardíaco (-16%) e o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (-15%) apesar da PAM inalterada, ETco<sub>2</sub>, leituras do índice bispectral e taxas de infusão de agentes anestésicos. Durante a anestesia geral está de acordo com nossos achados em voluntários saudáveis acordados,<sup>16</sup> que experimentaram uma redução de 15% no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna durante uma redução aguda de 30% no índice cardíaco, apesar da PAM preservada. Esses resultados podem ter implicações importantes para estratégias de tratamento.

Vários estudos anteriores relataram a relação entre perfusão cerebral e alterações agudas no DC em voluntários saudáveis acordados,<sup>16-19,28</sup> conforme revisado.<sup>20</sup> No entanto, a maioria desses estudos mediu as velocidades do sangue cerebral em vez do fluxo. A novidade do presente estudo está na avaliação do diâmetro da artéria carótida interna, bem como da velocidade sanguínea da artéria carótida interna em cada condição do estudo, evitando assim alterações no diâmetro da artéria carótida interna.<sup>1,29,30</sup> de afetar os resultados. Este método permitiu-nos estimar o efeito da queda do índice cardíaco e da PAM no fluxo sanguíneo cerebral durante a anestesia geral numa população cirúrgica.

Vários fatores interagiram para diminuir o índice cardíaco e, portanto, o fluxo cerebral, durante a colecistectomia laparoscópica (fig. 1). A indução da anestesia e ventilação mecânica reduziu o índice cardíaco (-18%) ao reduzir a FC, enquanto

O índice VS foi mantido por tempos de enchimento mais longos e índice de RVS reduzido. A redução do retorno venoso atribuível à ventilação com pressão positiva provavelmente contribuiu para reduzir o índice cardíaco.<sup>31</sup> O pneumoperitônio diminuiu ainda mais o índice cardíaco (-16%) através de uma queda acentuada no índice VS, embora a FC tenha retornado aos níveis pré-anestésicos. Estimulação simpática e liberação de hormônios como renina-aldosterona, vasopressina e catecolaminas induzidas pela insuflação do peritônio<sup>2,32</sup> provavelmente causou o aumento de 21% da RVS, que manteve a PAM apesar da diminuição do índice cardíaco.

Aumentos na RVS de até 60% e aumentos de 30% a 40% na PAM foram relatados após a indução de pneumoperitônio durante anestesia com óxido nitroso e isoflurano.<sup>33</sup> Os efeitos relatados do pneumoperitônio no índice cardíaco variam, entretanto, provavelmente como resultado de diferentes protocolos anestésicos. O índice cardíaco medido pela avaliação eco-Doppler transesofágica não se alterou após o pneumoperitônio durante a anestesia com sevoflurano, apesar dos grandes aumentos na RVS e na PAM,<sup>33</sup> enquanto outros estudos encontraram reduções de 15% a 20% no índice cardíaco após pneumoperitônio durante administração intravenosa<sup>34</sup> ou anestesia inalatória.<sup>35</sup> O fluxo sanguíneo cerebral pode, portanto, ser afetado de forma variável pelo pneumoperitônio.

Nosso desenho de estudo não invasivo não nos permitiu distinguir o efeito da redução do índice cardíaco no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna dos possíveis efeitos do aumento da resistência vascular cerebral. A vasopressina induz vasoconstrição poderosa em artérias cerebrais humanas isoladas.<sup>35</sup> A vasoconstrição cerebral mediada pela liberação hormonal e pela ativação simpática direta na circulação cerebral pode ter contribuído para a queda do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna durante o pneumoperitônio.

Visar uma PAM superior a 65 mmHg e preservar a eucapnia é uma estratégia comumente usada para preservar o fluxo sanguíneo cerebral em um ambiente clínico, com base no conceito de platô da PAM onde a autorregulação deve manter o fluxo. A curva clássica de Lassen foi entretanto composta por valores médios de 11 grupos de sujeitos em 7 estudos,<sup>12</sup> e foi indicada uma relação mais passiva à pressão entre o fluxo sanguíneo cerebral e a PAM.<sup>1,36</sup> Flutuações rápidas na PAM de 10 a 20 mmHg foram associadas a flutuações na velocidade do sangue arterial cerebral,<sup>13,14</sup> e a autorregulação cerebral parece amortecer a hipotensão de forma menos eficaz do que os desafios hipertensivos.<sup>1</sup> Embora se acreditasse que a autorregulação cerebral permanecesse intacta durante a anestesia com propofol-remifentanil,<sup>37-42</sup> esses estudos extrapolaram o fluxo sanguíneo cerebral a partir de registros de velocidade e não controlaram alterações cardiovasculares concomitantes. No presente estudo, a queda inicial da PAM provavelmente afetou a queda acentuada do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna após a indução da anestesia, embora o acoplamento neurovascular e a redução do índice cardíaco tenham contribuído. A PAM foi posteriormente mantida estável com bolus de fluido e doses intermitentes de vasopressores, se necessário. O declínio contínuo da artéria carótida interna

portanto, era improvável que o fluxo sanguíneo durante a cirurgia fosse devido à redução da PAM.

A redução do fluxo sanguíneo cerebral durante a anestesia com propofol foi atribuída a reduções no metabolismo cerebral<sup>43,44</sup> (ou seja, acoplamento neurovascular<sup>1</sup>). Em voluntários saudáveis anestesiados examinados com tomografia por emissão de pósitrons, concentrações alvo de propofol de até 2,5 mcg/ml resultaram em uma redução de 54% na taxa metabólica de glicose cerebral e em uma redução de 47% no fluxo sanguíneo cerebral total.<sup>43</sup> Esse estudo relatou PAM e Paco inalterados durante a anestesia com propofol, mas a FC diminuiu e o DC não foi medido. No presente estudo, a redução do metabolismo cerebral provavelmente foi um contribuidor importante para a grande redução no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (-37%) após a indução da anestesia, embora este efeito não pudesse ser separado dos efeitos concomitantes da redução da PAM e do índice cardíaco. Durante toda a cirurgia, o índice bispectral permaneceu inalterado; assim, outros mecanismos além do metabolismo cerebral reduzido devem ter atuado para reduzir ainda mais o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna.

O dióxido de carbono é um poderoso regulador do fluxo sanguíneo cerebral. A cirurgia laparoscópica está associada a reduções no volume pulmonar total, na capacidade residual funcional e na complacência pulmonar<sup>7,5,45</sup> e a insuflação peritoneal com dióxido de carbono aumenta Paco. O aumento da ventilação minuto é necessário para prevenir a hipercapnia e evitar a autorregulação cerebral prejudicada.<sup>1</sup> No presente estudo, a ETco manteve-se estável após a indução da anestesia alterando as configurações do ventilador; consequentemente, a ETco não afetou estatisticamente o fluxo sanguíneo cerebral.

A posição de Trendelenburg reversa não diminuiu ainda mais o índice cardíaco ou o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna em comparação com a posição horizontal. Tanto a estimulação cirúrgica quanto a efedrina usada para preservar a PAM provavelmente contribuíram para aumentar a contratilidade cardíaca e a frequência cardíaca e, assim, para manter o índice cardíaco durante a inclinação. O protocolo cirúrgico do presente estudo (ou seja, induzindo pneumoperitônio com o paciente em posição horizontal) pode ter contribuído para a estabilidade hemodinâmica ao evitar grandes reduções no retorno venoso.<sup>46</sup> Um estudo anterior em que o pneumoperitônio foi induzido após 10 minutos na posição de Trendelenburg reversa relatou um declínio de 50% no índice cardíaco.<sup>3</sup>

O presente estudo foi realizado em pacientes submetidos a cirurgia ambulatorial sem patologia cardiovascular ou cerebrovascular conhecida, além de hipertensão idiopática controlada. Nossas descobertas foram uniformes, substanciais e estatisticamente significativas, mesmo em uma pequena amostra do estudo. A grande redução total observada no fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (48%) não teve consequências clínicas aparentes para nossos pacientes, mas alterações semelhantes poderiam predispor pacientes frágeis à isquemia cerebral durante procedimentos laparoscópicos. Alterações cardiovasculares marcantes durante a colestectomia laparoscópica, embora sem eventos adversos imediatos, foram observadas em pacientes com doença cardiovascular grave (estado físico ASA III-IV).<sup>47</sup> Estudos de

Pacientes com estado físico ASA I-II apresentaram efeitos menores.<sup>33,48</sup>

Uma abordagem multifacetada para gerenciar o fluxo cerebral durante a cirurgia é necessária.<sup>20</sup> A otimização do DC, além da preservação da PAM, a adaptação das doses dos agentes anestésicos intravenosos e a manutenção da eucapnia podem aliviar a redução da perfusão cerebral em pacientes propensos à descompensação hemodinâmica.

## Pontos fortes e limitações

Um ponto forte do nosso estudo é que o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna foi medido, enquanto estudos anteriores relataram apenas velocidades do sangue cerebral e assumiram que o diâmetro arterial era constante. Descobrimos que a diminuição do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna é parcialmente atribuível à diminuição da artéria carótida interna, velocidade e em parte à diminuição do diâmetro da artéria carótida interna (tabela 1). A redução do diâmetro do vaso pode ter resultado da redução da PAM após a indução da anestesia; Foi demonstrado que a redução experimental da PAM em 20% usando pressão negativa na parte inferior do corpo induz um declínio de 5% no diâmetro da artéria carótida interna.<sup>30</sup> A artéria carótida interna não deve ser considerada um vaso rígido em estudos de perfusão cerebral.

O monitoramento da ETco pode subestimar Paco durante a cirurgia laparoscópica como resultado de um aumento na diferença de pressão parcial alvéolo-arterial de dióxido de carbono. A acentuada redução do índice cardíaco no presente estudo pode ter contribuído para a subestimação de Paco em decorrência da redução da perfusão pulmonar. A ETco no estado de vigília não pôde ser comparada com os valores durante anestesia, pneumoperitônio e inclinação, pois o primeiro foi amostrado do filtro do umidificador conectado a uma máscara facial com oxigênio de alto fluxo, enquanto o segundo foi amostrado do filtro conectado ao tubo endotraqueal. Como não foi possível quantificar a redução do metabolismo cerebral, a contribuição do índice cardíaco e da PAM para as alterações do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna após a indução da anestesia pode ser superestimada na análise de regressão.

## Conclusão

Em pacientes de cirurgia ambulatorial submetidos à colestectomia laparoscópica sob anestesia intravenosa total, o fluxo sanguíneo da artéria carótida interna diminuiu acentuadamente após anestesia, ventilação com pressão positiva e pneumoperitônio. Notavelmente, o fluxo sanguíneo reduzido da artéria carótida interna foi independentemente associado à redução do débito cardíaco, apesar da PAM, da profundidade da anestesia e da ETco inalteradas. Nossas descobertas implicam que o monitoramento não invasivo do débito cardíaco pode ser útil na sala de cirurgia, para melhor individualizar o tratamento de perturbações cardiovasculares perioperatórias. A cirurgia laparoscópica é considerada minimamente invasiva, mas são necessários estudos sobre seus efeitos no débito cardíaco, na perfusão cerebral e nos resultados relatados pelos pacientes em longo prazo, especialmente em pacientes frágeis e predispostos a eventos cerebrovasculares adversos.

## Apoio à pesquisa

O apoio foi fornecido por fontes institucionais e/ou departamentais e pela bolsa nº 230354 do Conselho de Pesquisa da Noruega (Lysaker, Noruega; para o Dr. Elstad).

## Interesses competitivos

Os autores declaram não haver interesses conflitantes.

## Correspondência

Endereço para correspondência ao Dr. Søvik: Departamento de Anestesia e Terapia Intensiva, Divisão de Cirurgia, Hospital Universitário de Akershus, PO Box 1000, 1478 Lørenskog, Noruega. [signe.sovik@medisin.uio.no](mailto:signe.sovik@medisin.uio.no). Informações sobre a compra de reimpressões podem ser encontradas em [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org) ou na página principal no início desta edição. Os artigos da Anesthesiology são disponibilizados gratuitamente a todos os leitores, apenas para uso pessoal, 6 meses a partir da data de capa da edição.

## referências

- Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN: Regulação integrativa do fluxo sanguíneo cerebral humano. *J Fisiol* 2014; 592:841–59
- O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ: Colecistectomia laparoscópica: Respostas hemodinâmicas e neuroendócrinas após pneumoperitônio e mudanças de posição. *Ir J Anaesth* 1996; 76:640–4
- Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML: Alterações hemodinâmicas durante a colecistectomia laparoscópica. *Anesth Analg* 1993; 76:1067–71
- Bablekos GD, Michaelides SA, Analitis A, Charalabopoulos KA: Efeitos da colecistectomia laparoscópica na função pulmonar: uma revisão sistemática. *World J Gastroenterol* 2014; 20:17603–17
- Andersson LE, Bååth M, Thörne A, Aspelin P, Odeberg-Wernerman S: Efeito do pneumoperitônio com dióxido de carbono no desenvolvimento de atelectasia durante a anestesia, examinado por tomografia computadorizada espiral. *Anesthesiology* 2005; 102:293–9
- Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Kraus T, Büchler MW: Complicações circulatórias e respiratórias da insuflação de dióxido de carbono. *Escavação Surg* 2004; 21:95–105
- Berger D, Moller PW, Weber A, Bloch A, Bloechlinger S, Haenggi M, Sondergaard S, Jakob SM, Magder S, Takala J: Efeito da PEEP, volume sanguíneo e manobras de retenção inspiratória no retorno venoso. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 311:H794–806
- Del Pozzi AT, Schwartz CE, Tewari D, Medow MS, Stewart JM: A redução do fluxo sanguíneo cerebral com ortostase precede a hiperpneia hipocápnica, a ativação simpática e a síndrome de taquicardia postural. *Hipertensão* 2014; 63:1302–8
- Irmãos RM, Lucas RA, ZhuYS, Crandall CG, Zhang R: Reatividade vasomotora cerebral: estado estacionário *contra* mudanças transitórias na tensão do dióxido de carbono. *Exp Fisiol* 2014; 99:1499–510
- Peebles K, Celi L, McGrattan K, Murrell C, Thomas K, Ainslie PN: Reatividade cerebrovascular e ventilação humana do CO<sub>2</sub> ao PCO<sub>2</sub> da veia expirada final, arterial e jugular interna. *J Physiol* 2007; 584 (Pt 1): 347–57
- Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, Ainslie PN: Fluxo sanguíneo cerebral regional no homem durante alterações agudas nos gases sanguíneos arteriais. *J Fisiol* 2012; 590:3261–75
- Lassen NA: Fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio no homem. *Fisiol Rev* 1959; 39:183–238
- Tan CO: Definindo a relação característica entre pressão arterial e fluxo cerebral. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 113:1194–200
- Tzeng YC, Ainslie PN: Regulação da pressão arterial IX: Autorregulação cerebral sob desafios de pressão arterial. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114:545–59
- Hamner JW, Cohen MA, Mukai S, Lipsitz LA, Taylor JA: Índices espectrais de controle do fluxo sanguíneo cerebral humano: Respostas às oscilações aumentadas da pressão arterial. *J Physiol* 2004; 559 (Pt 3): 965–73
- Skytjot M, Søvik S, Elstad M: O fluxo sanguíneo da artéria carótida interna em indivíduos saudáveis e acordados é reduzido por hipovolemia simulada e ventilação mecânica não invasiva. *Representante da Physiol* 2016; 4(19)
- Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, O-Yurvati A, Raven PB: O efeito das alterações no débito cardíaco na artéria cerebral média média da velocidade do sangue em repouso e durante o exercício. *J Physiol* 2005; 569 (Pt 2): 697–704
- van Lieshout JJ, Pott F, Madsen PL, van Goudoever J, Secher NH: Tensão muscular durante a posição em pé: Efeitos na oxigenação do tecido cerebral e na velocidade do sangue da artéria cerebral. *AVC* 2001; 32:1546–51
- Brown CM, Dütsch M, Hecht MJ, Neundörfer B, Hilz MJ: Avaliação das respostas cerebrovasculares e cardiovasculares à pressão negativa da parte inferior do corpo como um teste de autorregulação cerebral. *J Neurol Ciência* 2003; 208:71–8
- Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW: Débito cardíaco e fluxo sanguíneo cerebral: A regulação integrada da perfusão cerebral em humanos adultos. *Anesthesiology* 2015; 123:1198–208
- Kim DH, Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M: Aumentos no débito cardíaco podem reverter os déficits de fluxo do vasoespasmo independentemente da pressão arterial: Um estudo usando medição tomográfica computadorizada de xenônio do fluxo sanguíneo cerebral. *Neurocirurgia* 2003; 53:1044–51; discussão 51–2
- Bogert LW, van Lieshout JJ: Pressão arterial pulsátil não invasiva e alterações no volume sistólico do dedo humano. *Exp Physiol* 2005; 90:437–46



23. Bogert LW, Wesseling KH, Schraa O, Van Lieshout EJ, de Mol BA, van Goudoever J, Westerhof BE, van Lieshout JJ: Débito cardíaco de contorno de pulso derivado de pressão arterial não invasiva em doenças cardiovasculares. *Anestesia* 2010; 65:1119–25
24. Holme NL, Rein EB, Elstad M: Variabilidade do volume sistólico cardíaco medida de forma não invasiva por três métodos para detecção de hipovolemia central em humanos saudáveis. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116:2187–96
25. van Lieshout JJ, Toska K, van Lieshout EJ, Eriksen M, Walløe L, Wesseling KH: Volume sistólico não invasivo batimento a batimento da pressão arterial e ultrassom Doppler. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90:131–7
26. Jansen JR, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH: Uma comparação do débito cardíaco derivado da onda de pressão arterial contra a termodiluição em pacientes de cirurgia cardíaca. *Ir J Anaesth* 2001; 87:212–22
27. Searle SR, Casella G, McCulloch CE: Máxima Verossimilhança (ML) e Máxima Verossimilhança Restrita (REML). Componentes de Variância: John Wiley & Sons, Inc. pág. 232–57
28. Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG: Cerebral *contrahemodinâmica* sistêmica durante estresse ortostático graduado em humanos. *Circulação* 1994; 90:298–306
29. Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Sadamoto T, Shibasaki M: Fluxo sanguíneo nas artérias carótidas internas e vertebrais durante pressão negativa graduada na parte inferior do corpo em humanos. *Exp Fisiol* 2015; 100:259–66
30. Lewis NC, Smith KJ, Bain AR, Wildfong KW, Numan T, Ainslie PN: Impacto da hipotensão transitória no fluxo sanguíneo cerebral regional em humanos. *Clin Sci (Londres)* 2015; 129:169–78
31. Skytjoti M, Søvik S, Elstad M: A bomba respiratória mantém o volume sistólico cardíaco durante a hipovolemia em voluntários jovens e saudáveis. *J Appl Physiol* (1985) 2018; 124:1319–25
32. Walder AD, Aitkenhead AR: Papel da vasopressina na resposta hemodinâmica à colecistectomia laparoscópica. *Ir J Anaesth* 1997; 78:264–6
33. Joshi GP, Hein HA, Mascarenhas WL, Ramsay MA, Bayer O, Klotz P: Avaliação contínua por eco-Doppler transesofágico da função hemodinâmica durante colecistectomia laparoscópica. *J Clin Anesth* 2005; 17:117–21
34. Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Ferrara A, Pignatelli C: Alterações hemodinâmicas e pulmonares durante pneumoperitônio aberto com dióxido de carbono e colecistectomia com levantamento da parede abdominal: um estudo prospectivo e randomizado. *Surg Endosc* 2001; 15:477–83
35. Martin de Aguilera E, Vila JM, Irurzun A, Martinez MC, Martinez Cuesta MA, Lluch S: Contrações independentes do endotélio das artérias cerebrais humanas em resposta à vasopressina. *AVC* 1990; 21:1689–93
36. Numan T, Bain AR, Hoiland RL, Smirl JD, Lewis NC, Ainslie PN: Autorregulação estática em humanos: uma revisão e reanálise. *Med Eng Phys* 2014; 36:1487–95
37. Engelhard K, Werner C, Möllenberg O, Kochs E: Efeitos do remifentanil/propofol em comparação com o isoflurano na autorregulação cerebrovascular dinâmica em humanos. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:971–6
38. Lagace A, Karsli C, Luginbuehl I, Bissonnette B: O efeito do remifentanil na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em crianças anestesiadas com propofol. *Pediatra Anaesth* 2004; 14:861–5
39. Harrison JM, Girling KJ, Mahajan RP: Efeitos do propofol e do óxido nítrico na velocidade do fluxo da artéria cerebral média e na autorregulação cerebral. *Anestesia* 2002; 57:27–32
40. Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW: Autorregulação cerebral dinâmica e estática durante anestesia com isoflurano, desflurano e propofol. *Anesthesiologia* 1995; 83:66–76
41. McCulloch TJ, Visco E, Lam AM: Hipercapnia graduada e autorregulação cerebral durante anestesia com sevoflurano ou propofol. *Anesthesiologia* 2000; 93:1205–9
42. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB: Alterações hemodinâmicas cerebrais durante anestesia com propofol-remifentanil ou sevoflurano: estudo Doppler transcraniano sob monitoramento do índice bispectral. *Ir J Anaesth* 2006; 97:333–9
43. Schlünzen L, Juul N, Hansen KV, Cold GE: Fluxo sanguíneo cerebral regional e metabolismo da glicose durante anestesia com propofol em indivíduos saudáveis estudados com tomografia por emissão de pósitrons. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:248–55
44. Song XX, Yu BW: Efeitos anestésicos do propofol no cérebro humano saudável: evidências de imagens funcionais. *J Anesth* 2015; 29:279–88
45. Loring SH, Behazin N, Novero A, Novack V, Jones SB, O'Donnell CR, Talmor DS: Efeitos mecânicos respiratórios do pneumoperitônio cirúrgico em humanos. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 117:1074–9
46. Joshi GP: Complicações da laparoscopia. *Anesthesiol Clin North Am* 2001; 19:89–105
47. Hein HA, Joshi GP, Ramsay MA, Fox LG, Gawey BJ, Hellman CL, Arnold JC: Alterações hemodinâmicas durante colecistectomia laparoscópica em pacientes com doença cardíaca grave. *J Clin Anesth* 1997; 9:261–5
48. Cunningham AJ, Turner J, Rosenbaum S, Rafferty T: Avaliação ecocardiográfica transesofágica da função hemodinâmica durante colecistectomia laparoscópica. *Ir J Anaesth* 1993; 70:621–5