

S

Revista Brasileira de

Saúde

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 8, 2025

... ARTIGO2

Data de Aceite: 09/10/2025

NEUROTOXICIDADE ANESTÉSICA NA INFÂNCIA: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E MECANISMOS EXPERIMENTAIS

Pedro Henrique de Oliveira Lima Miranda

Instituição de Ensino de Origem: Anhanguera Uniderp - Av. Ceará, 333 - Vila Antonio Vendas, Campo Grande - MS, 79003-010
ORCID: 0009-0002-7638-6950

Louhainy Isabelle Rezende Miranda

Instituição de Ensino de Origem: Anhanguera Uniderp - Av. Ceará, 333 - Vila Antonio Vendas, Campo Grande - MS, 79003-010
ORCID: 0000-0001-6878-7741

Geovanna Souza Azevedo

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Zarns - Itumbiara, GO.
ORCID: 0009-0007-7798-8618



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Lucas Schafer Dahlke

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Morgana Potrich - Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO.
ORCID:0000-0002-3685-8928

Leydeane Rosa Gomes Gontijo Troian

Instituição de Ensino de Origem: UNI-FAN - Centro Universitário Alfredo Nasser
ORCID: 0009-0003-3651-7271

Marcus Vinícius de Araújo Teixeira

Instituição de Ensino de Origem: Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto - SP
ORCID: 0009-0002-8481-6228

Wanderson Antonio Carreiro da Silva Teixeira

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Morgana Potrich. Av. Três, Setor Mundinho, Centro. Mineiros - GO.
ORCID: 0009-0001-3538-8282

Weliton Fernandes Rodrigues Júnior

Instituição de Ensino de Origem: UNIFAN - Centro Universitário Alfredo Nasser
ORCID:0009-0008-6032-7386

Resumo: Introdução: A anestesia é fundamental na prática cirúrgica pediátrica, porém estudos recentes têm levantado preocupações sobre seus possíveis efeitos neurotóxicos quando administrada durante períodos críticos do desenvolvimento cerebral. A infância representa uma janela de intensa plasticidade neuronal, tornando o cérebro especialmente suscetível a agentes anestésicos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2024. Foram selecionados artigos em inglês que abordavam a relação entre exposição anestésica precoce e alterações neurológicas, englobando ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos experimentais. **Resultados:** As evidências sugerem que múltiplas ou longas exposições à anestesia podem estar associadas a déficits cognitivos sutis, alterações de memória, linguagem e funções executivas. Estudos experimentais demonstram que agentes como isoflurano e sevoflurano induzem neuroinflamação, apoptose neuronal e disfunções sinápticas, comprometendo a maturação neural. **Conclusão:** Embora a anestesia continue sendo indispensável, sua administração em crianças pequenas exige cautela. A adoção de protocolos anestésicos individualizados, o monitoramento neurológico e a condução de pesquisas multicêntricas são medidas essenciais para reduzir potenciais riscos e preservar a integridade cognitiva infantil.

Palavras Chave : Neurotoxicidade anestésica; Anestesia geral; Desenvolvimento neurológico; Infância; Neurociências.

INTRODUÇÃO

A anestesia geral é uma ferramenta indispensável na medicina moderna, per-

mitindo a realização segura de procedimentos cirúrgicos complexos em todas as faixas etárias. Entretanto, nas últimas décadas, cresceu a preocupação sobre os possíveis efeitos neurotóxicos da exposição anestésica precoce sobre o cérebro em desenvolvimento, especialmente durante os períodos críticos de sinaptogênese e maturação neural (1,2). A literatura emergente indica que a exposição a agentes anestésicos em idades precoces pode provocar alterações neuroquímicas, estruturais e funcionais com repercussões cognitivas e comportamentais duradouras (3–5).

O conceito de neurotoxicidade anestésica na infância ganhou força a partir de estudos clínicos longitudinais que observaram correlação entre a exposição a anestésicos gerais e a redução do desempenho acadêmico, déficits de atenção, linguagem e memória, mesmo após um único episódio anestésico antes dos 3 anos de idade (6,7). Em contrapartida, pesquisas em modelos animais demonstraram que substâncias como isoflurano, sevoflurano e propofol podem desencadear apoptose neuronal, inflamação e disfunções sinápticas, mecanismos que explicariam as manifestações clínicas observadas em humanos (12,13).

Evidências de neuroimagem reforçam a hipótese de que a anestesia precoce pode alterar o desenvolvimento de regiões cerebrais críticas, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, associadas a processos cognitivos e emocionais (1,3). Backeljauw et al. (2015) demonstraram, por meio de ressonância magnética estrutural, redução significativa de massa cinzenta em crianças expostas à anestesia nos primeiros anos de vida, correlacionando essas alterações com prejuízos cognitivos sutis, porém mensuráveis (1). Estudos observacionais populacionais de larga escala também identificaram associação entre múltiplas exposições anes-

tésicas e pior desempenho escolar em idade posterior, embora com considerável heterogeneidade nos resultados (2,6,8).

Os avanços recentes na pesquisa translacional permitiram compreender melhor os mecanismos celulares envolvidos. A exposição a anestésicos voláteis em cérebros imaturos pode levar à disfunção das proteínas transportadoras de cloro NKCC1/KCC2, gerando desequilíbrio excitatório/inibitório e inflamação neurogênica persistente (12). Modelos experimentais confirmam que tais alterações comprometem a plasticidade sináptica e resultam em déficits de memória e aprendizagem (3,12,13). Em nível clínico, tais achados são especialmente preocupantes em neonatos e lactentes submetidos a procedimentos cirúrgicos prolongados ou repetitivos, grupos em que o risco de neurodesenvolvimento anormal é mais evidente (4,5,10).

Apesar das evidências crescentes, o tema permanece controverso. Estudos controlados que avaliaram crianças expostas apenas uma vez a anestesia, como o *GAS Trial* e o *PANDA Study*, não encontraram diferenças significativas em testes neurocognitivos de longo prazo (11). Essa discrepância sugere que fatores adicionais — como a duração da anestesia, comorbidades pré-existent, tipo de agente anestésico e o próprio estresse cirúrgico — podem modular o risco de dano neurológico (7–9).

Portanto, compreender os mecanismos biológicos subjacentes e identificar os grupos mais vulneráveis é essencial para guiar condutas anestésicas mais seguras. À luz das evidências clínicas e experimentais atuais, torna-se imprescindível discutir de forma integrada a extensão e as implicações da neurotoxicidade anestésica na infância, com vistas ao desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras eficazes (9,10,13,14).

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão, foi realizada uma busca abrangente nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, contemplando publicações de 2015 a 2024. A pesquisa teve como objetivo identificar evidências clínicas e experimentais sobre os efeitos neurotóxicos da anestesia geral em crianças, especialmente durante os primeiros anos de vida, período crítico para o desenvolvimento cerebral.

Foram utilizados descritores controlados e não controlados em inglês, selecionados a partir do vocabulário MeSH (Medical Subject Headings), incluindo as expressões: *“anesthetic neurotoxicity”*, *“general anesthesia”*, *“neurodevelopment”*, *“early childhood”*, *“cognitive outcomes”* e *“pediatric surgery”*. Esses termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, a fim de ampliar a sensibilidade da busca e abranger o maior número possível de estudos relevantes.

Os critérios de inclusão adotados foram:

1. Estudos clínicos ou experimentais que abordassem os efeitos neurológicos, cognitivos ou estruturais associados à exposição a anestésicos gerais na infância;
2. Pesquisas realizadas com crianças de até seis anos de idade ou modelos animais neonatais representativos desse estágio de desenvolvimento;
3. Artigos publicados em inglês e disponíveis em texto completo (free full text);
4. Estudos originais, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos;

5. Publicações revisadas por pares entre janeiro de 2015 e julho de 2024.

Foram excluídos os trabalhos que:

- não abordavam diretamente a população pediátrica;
- discutiam procedimentos cirúrgicos sem exposição anestésica;
- tratavam de intervenções em idade pré-natal ou em crianças acima de seis anos;
- apresentavam metodologia indefinida, amostras insuficientes ou ausência de resultados neurocognitivos;
- ou ainda, artigos duplicados e comunicações de congresso sem revisão por pares.

Após a aplicação dos filtros e análise crítica do conteúdo, 14 artigos foram selecionados para leitura integral. Desses, 12 estudos preencheram integralmente os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão, sendo 6 de caráter clínico-observacional e 6 experimentais ou de base mecanicista. O processo de seleção e triagem dos artigos foi conduzido de forma independente por dois revisores, visando garantir a consistência e reduzir o risco de viés de seleção.

RESULTADOS

Nos estudos clínicos, os principais desfechos avaliados envolveram funções cognitivas, desempenho escolar e desenvolvimento psicomotor. Observou-se por meio de neuroimagem redução significativa da substância cinzenta e anormalidades em áreas frontoparietais, sugerindo possível compro-

TÍTULO	AU-TORES (ANO)	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia	Backeljauw et al. (2015)	Estudo observacio- nal com ressonância magnética em crianças submetidas à anestesia geral antes dos 4 anos.	Identificou redução significativa da substância cinzenta e alterações estruturais em áreas relacionadas à memória e atenção.	A exposição anestésica precoce pode estar associada a déficits cognitivos sutis, reforçando a necessidade de estudos longitudinais.
Association of An- esthesia and Surgery During Childhood With Long-term Academic Performance	Glatz et al. (2017)	Coorte populacio- nal sueca com mais de 33.000 crianças acompanhadas até o ensino fundamental.	Exposição única à anestesia não afetou desempenho escolar, mas múltiplas exposições correlacio- naram-se a menores notas médias.	A repetição de exposições anestésicas pode impactar neg- ativamente o desenvolvimento acadêmico a longo prazo.
Experiencing anesthesia and surgery early in life impairs cognitive and behavioral development	Jia et al. (2024)	Estudo experimental em modelo animal neonatal exposto a anestésicos inalatórios.	Evidenciou neuroin- flamação, apoptose neuronal e déficits comportamentais persistentes.	A exposição precoce a anestésicos voláteis induz neurotoxicidade mediada por inflamação e apoptose.
Association of epidural analgesia in labor with neurodevelopmental outcomes in pre- mature infants	Lodha et al. (2024)	Estudo observacional em prematuros <29 semanas expostos à anal- gesia peridural materna.	Nenhuma associação negativa entre uso de peridural e desen- volvimento neu- rológico aos 2 anos.	A analgesia peridural pode ser segura quanto ao risco de alterações no neu- rodesenvolvimento em prematuros.
Association of seda- tion and anesthesia on cognitive outcomes in very premature infants	Moser et al. (2023)	Estudo retrospectivo observacional em prematuros sub- metidos a múltiplas sedações e anestésias.	Correlação entre número de exposições e pior desempenho em testes cogniti- vos aos 5 anos.	A exposição repetida a anestesia em prematuros pode contribuir para déficits cognitivos cumulativos.
Influence of Surgical Procedures and General Anesthesia on Child Development Before Primary School Entry	O'Leary et al. (2019)	Estudo com pares de irmãos pareados, avaliando o impacto de cirurgias e anestesia antes dos 6 anos.	Não houve diferença significativa em desenvolvimento global, mas exposição múltipla indicou leve atraso adaptativo.	Efeitos sutis podem existir, especialmente após múltiplas exposições antes da idade escolar.
General Anesthesia and the Premature Baby: Identifying Risks for Poor Neurodevelop- mental Outcomes	Price et al. (2023)	Revisão narrativa sobre riscos anestésicos em neonatos prematuros.	Destacou vulnera- bilidade aumentada devido à imaturidade sináptica e me- tabólica cerebral.	Prematuros apresentam maior risco de neurotoxicidade e devem ser cuidadosamente monitorados.
Anesthetic Exposure During Childhood and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis	Reighard et al. (2022)	Revisão sistemática e metanálise com mais de 20 estudos clínicos sobre anestesia infantil.	A maioria dos estudos observou pequenas re- duções cognitivas, mas sem evidência robusta de déficits graves.	O risco parece ser dependente da duração e da repetição das exposições, não de eventos isolados.

Anesthesia Exposure in the Young Child and Long-term Cognition: An Integrated Review	Rosenblatt et al. (2019)	Revisão integrativa com enfoque em estudos de neuroimagem e desempenho cognitivo infantil.	Destacou resultados inconsistentes e limitações metodológicas na literatura disponível.	Embora o risco absoluto seja baixo, há evidência suficiente para cautela em múltiplas exposições.
Anesthesia and Sedation Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in Infants Undergoing Congenital Cardiac Surgery	Simpao et al. (2023)	Estudo retrospectivo de coorte com lactentes submetidos a cirurgia cardíaca sob anestesia prolongada.	Identificou correlação entre tempo anestésico e menor escore de desenvolvimento motor e cognitivo.	Cirurgias prolongadas sob anestesia geral parecem aumentar o risco de atraso neuropsicomotor.
Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood	Sun et al. (2016)	Ensaio clínico multicêntrico avaliando crianças expostas a anestesia única antes dos 3 anos.	Não observou diferença significativa em QI e funções executivas aos 10 anos.	Uma única exposição anestésica de curta duração não parece afetar o neurodesenvolvimento.
Isoflurane-induced neuroinflammation and NKCC1/KCC2 dysregulation result in long-term cognitive disorder in neonatal mice	Xu et al. (2024)	Modelo experimental em ratos neonatais expostos ao isoflurano.	Demonstrou inflamação cerebral e desregulação dos canais NKCC1/KCC2, levando a déficits cognitivos persistentes.	O isoflurano induz neurotoxicidade duradoura via mecanismos inflamatórios e iônicos em cérebros imaturos.

Quadro 1 – Caracterização dos Estudos Incluídos

Fonte: Elaboração própria, a partir dos estudos incluídos na revisão

metimento da atenção e da memória após exposição anestésica precoce (1). Em coortes populacionais amplas, verificou-se que uma única anestesia de curta duração não apresentou impacto significativo no rendimento escolar, porém múltiplas exposições estiveram associadas a menor desempenho acadêmico e leve atraso adaptativo (2,6). Resultados parecidos foram observados, pesquisadores correlacionaram o número de procedimentos anestésicos à piora progressiva dos escores cognitivos em prematuros (5). Em contrapartida, ensaios clínicos como o de Sun et al. (2016) não evidenciaram diferenças significativas no quociente intelectual (QI) entre crianças expostas e não expostas, sugerindo que exposições únicas e breves possam ser seguras (11).

No campo experimental, observou-se que a anestesia em cérebros imaturos desencadeia alterações neuroquímicas e estruturais compatíveis com neurotoxicidade. Em modelos animais que agentes como o isoflurano induzem neuroinflamação, apoptose neuronal e disfunção dos canais NKCC1/KCC2, resultando em déficits cognitivos persistentes na vida adulta (3,12). Isso sugere que os mecanismos de neurotoxicidade envolvem tanto respostas inflamatórias quanto desequilíbrios iônicos e sinápticos, afetando a plasticidade neural. Reforça-se que a duração e a repetição das exposições são os principais fatores de risco, embora não haja evidências conclusivas de déficits graves decorrentes de um único evento anestésico (8,13). No conjunto, os resultados apontam para uma relação dose e tempo-dependente entre anestesia preco-

ce e disfunção neurocognitiva, com maior vulnerabilidade observada em prematuros e crianças submetidas a cirurgias prolongadas ou repetitivas (4,7,9,10).

Evidências Clínicas sobre Neurotoxicidade Anestésica na Infância

A análise dos estudos clínicos revela uma consistente preocupação acerca dos efeitos da anestesia geral administrada durante os períodos críticos do desenvolvimento cerebral. De modo geral, os trabalhos sugerem que a exposição precoce a agentes anestésicos, principalmente antes dos três anos de idade, pode estar associada a alterações estruturais e cognitivas duradouras, embora a magnitude desse impacto varie conforme o tempo e a frequência de exposição (1–6,8–11).

Observa-se, por meio de neuroimagem, redução de substância cinzenta no lobo frontal e cerebelo, áreas envolvidas em funções executivas e coordenação motora. Esses achados se correlacionaram a escores de QI e memória inferiores entre crianças expostas à anestesia geral, sugerindo comprometimento da plasticidade cortical. Nota-se reduções discretas, mas estatisticamente significativas, no desempenho escolar de adolescentes expostos a anestesia antes dos quatro anos (1,2).

Ao comparar pares de irmãos em um modelo de coorte populacional, confirmaram que crianças expostas precocemente apresentaram déficits sutis em linguagem e habilidades motoras finas, mesmo controlando fatores genéticos e ambientais. Estudos com populações de risco reforçam que prematuros e crianças submetidas a múltiplos procedimentos anestésicos exibem

maiores taxas de atraso cognitivo e psicomotor, particularmente quando há exposição prolongada ou condições clínicas complexas, como cardiopatias congênitas (5,6,10).

Apesar dessas evidências, estudos de grande escala sugerem que exposições únicas e de curta duração não resultam em déficits cognitivos clinicamente relevantes, indicando que o risco parece ser dependente da dose e da repetição. Assim, o conjunto dos achados clínicos reforça que a neurotoxicidade anestésica na infância é multifatorial, envolvendo tanto aspectos farmacológicos quanto vulnerabilidades individuais e condições clínicas subjacentes (11).

Mecanismos Experimentais de Neurotoxicidade Anestésica

Estudos experimentais realizados em modelos animais neonatais forneceram evidências mecanicistas robustas que explicam os efeitos neurotóxicos observados em humanos. A exposição a agentes anestésicos, como o isoflurano, sevoflurano e propofol, durante fases precoces do desenvolvimento, induz alterações moleculares que comprometem a integridade sináptica e neuronal (3,7,12,13).

A exposição ao isoflurano em camundongos neonatos desencadeia neuroinflamação persistente e disfunção dos transportadores iônicos NKCC1/KCC2, fundamentais para a homeostase cloro-neuronal. Essa desregulação culmina em hiperexcitabilidade neuronal, apoptose e déficits de memória de longo prazo, evidenciando que os anestésicos podem alterar permanentemente o equilíbrio sináptico (12).

Outras pesquisas complementam a observação supracitada ao integrar modelos clínicos e experimentais, revelando que os

anestésicos estimulam ativação microglial e aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α), além de reduzir a expressão de fatores neurotróficos (BDNF). Essas alterações repercutem na maturação sináptica, mielinização e conectividade cortical, comprometendo o desempenho cognitivo e comportamental em fases posteriores (3).

Destaca-se ainda que a imaturidade do metabolismo oxidativo cerebral em prematuros amplifica a vulnerabilidade à toxicidade mitocondrial induzida por anestésicos voláteis, resultando em disfunção energética e degeneração neuronal seletiva (7). Em consonância, revisões sistemáticas recentes (9,13) confirmam que os mecanismos de neurotoxicidade incluem apoptose dependente de caspases, alterações na plasticidade sináptica e modulação de receptores GABAérgicos e glutamatérgicos.

Observações a Longo Prazo e Implicações no Neurodesenvolvimento

As pesquisas de longo prazo apontam que os efeitos da anestesia precoce podem se manifestar tardiamente, influenciando funções cognitivas, aprendizado e comportamento em idade escolar e adolescência (2,6,8,10,11,13). Estudos longitudinais evidenciam que, embora a maioria das crianças expostas apresente recuperação funcional adequada, subgrupos com exposições múltiplas exibem déficits sutis, porém persistentes, em linguagem, atenção e desempenho escolar (2,8).

Crianças submetidas a cirurgias cardíacas prolongadas apresentaram atrasos significativos em linguagem e coordenação motora fina até a idade pré-escolar, especialmente quando houve exposição anestésica

superior a quatro horas (10). O tempo e a frequência de exposição são os principais determinantes do risco neurocognitivo, reforçando a necessidade de protocolos anestésicos individualizados e monitoramento neurológico pós-operatório (13).

Apesar das divergências metodológicas, a convergência dos achados sugere que a anestesia geral em idades precoces não deve ser considerada inócua, sobretudo quando associada a condições clínicas complexas ou intervenções repetidas. A exposição repetitiva pode afetar circuitos neuronais em maturação, particularmente no hipocampo e córtex pré-frontal, áreas cruciais para aprendizado e controle executivo.

DISCUSSÃO

Evidencia-se que a neurotoxicidade anestésica na infância é um fenômeno multifatorial, que integra aspectos clínicos, biológicos e temporais do neurodesenvolvimento. Embora a anestesia geral seja considerada segura e indispensável na prática cirúrgica pediátrica, estudos recentes apontam que a exposição durante janelas críticas de maturação cerebral pode induzir alterações estruturais e funcionais sutis, com repercussões neurocognitivas observáveis em médio e longo prazo (1–14).

A literatura clínica demonstra que crianças expostas a anestésicos antes dos três anos de idade podem apresentar déficits discretos, porém mensuráveis, em linguagem, memória e desempenho escolar (1–6,8,11). Seus efeitos parecem estar relacionados principalmente à duração e à repetição da exposição, bem como à presença de comorbidades e prematuridade, fatores que amplificam a vulnerabilidade cerebral. Apesar de algumas pesquisas indicarem ausência de

prejuízo significativo após uma única exposição breve, a consistência dos achados em coortes populacionais sugere uma tendência de risco cumulativo associada à dose anestésica e à complexidade dos procedimentos (6,10,13).

No campo experimental, os modelos animais têm permitido compreender os mecanismos moleculares que sustentam essa vulnerabilidade. A exposição a agentes como isoflurano e sevoflurano desencadeia neuroinflamação, apoptose neuronal e disfunção dos transportadores NKCC1/KCC2, resultando em desequilíbrio iônico, sinaptogênese anômala e redução da plasticidade cerebral (3,7,12,13). Esses processos repercutem na arquitetura funcional do cérebro em desenvolvimento, interferindo na consolidação de circuitos relacionados à aprendizagem e à memória.

A integração entre achados clínicos e experimentais revela que a neurotoxicidade anestésica não decorre apenas da ação farmacológica direta dos anestésicos, mas também da interação entre inflamação sistêmica, estresse oxidativo e vulnerabilidade neuronal durante períodos críticos do desenvolvimento. Essa convergência reforça a importância de estratégias anestésicas mais seguras, que priorizem exposição mínima, escolha criteriosa do agente e monitoramento neurológico pós-operatório, especialmente em neonatos e prematuros.

Portanto, embora a anestesia continue sendo um pilar essencial da medicina moderna, os dados atuais indicam a necessidade de cautela e personalização no manejo anestésico pediátrico, com vistas a minimizar potenciais impactos sobre o neurodesenvolvimento. O avanço de pesquisas longitudinais e translacionais será crucial para distinguir os efeitos transitórios dos

danos permanentes e estabelecer parâmetros seguros de exposição, consolidando uma anestesiologia verdadeiramente protetora do cérebro infantil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição a agentes anestésicos durante a infância, especialmente em períodos críticos do desenvolvimento cerebral, pode gerar alterações sutis, porém relevantes, no funcionamento neurológico. Embora a maioria das crianças não apresente prejuízos clínicos evidentes, os dados apontam que exposições repetidas ou prolongadas merecem atenção especial.

A prática anestésica pediátrica deve priorizar estratégias seguras e individualizadas, com foco na redução do tempo de exposição e no acompanhamento neurológico pós-operatório. Além disso, é fundamental estimular pesquisas que aprofundem o entendimento dos mecanismos envolvidos e orientem condutas que preservem a saúde cognitiva e emocional das crianças a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Backeljauw B, Holland SK, Altabe M, Loepke AW. Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e1-12. doi: 10.1542/peds.2014-3526. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26055844; PMCID: PMC4485006.
2. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Eriksson LI, Granath F. Association of Anesthesia and Surgery During Childhood With Long-term Academic Performance. *JAMA Pediatr*. 2017 Jan 2;171(1):e163470. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2016.3470. Epub 2017 Jan 2. PMID: 27820621.

3. Jia X, Tan S, Qin Y, Wei Y, Jiang Y, Pan S, Li C, Chen J, Liu T, Xie Y. Experiencing anesthesia and surgery early in life impairs cognitive and behavioral development. *Front Neurosci.* 2024 Jul 24;18:1406172. doi: 10.3389/fnins.2024.1406172. PMID: 39114485; PMCID: PMC11303152.
4. Lodha A, Moser JJ, Walker A, Lodha A, Tang S, McAllister D. Association of epidural analgesia in labor with neurodevelopmental outcomes in premature infants born at <29 weeks of gestational age. *J Perinatol.* 2024 Apr;44(4):548-553. doi: 10.1038/s41372-024-01893-8. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38355736.
5. Moser JJ, Archer DP, Walker AM, Rice TK, Dewey D, Lodha AK, McAllister DL. Association of sedation and anesthesia on cognitive outcomes in very premature infants: a retrospective observational study. *Can J Anaesth.* 2023 Jan;70(1):56-68. English. doi: 10.1007/s12630-022-02353-7. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36536155.
6. O'Leary JD, Janus M, Duku E, Wijeyesundera DN, To T, Li P, Maynes JT, Faraoni D, Crawford MW. Influence of Surgical Procedures and General Anesthesia on Child Development Before Primary School Entry Among Matched Sibling Pairs. *JAMA Pediatr.* 2019 Jan 1;173(1):29-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.3662. PMID: 30398535; PMCID: PMC6583453.
7. Price JC, Lei S, Diacovo TG. General Anesthesia and the Premature Baby: Identifying Risks for Poor Neurodevelopmental Outcomes. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2023 Jan 1;35(1):130-132. doi: 10.1097/ANA.0000000000000877. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36745176.
8. Reighard C, Junaid S, Jackson WM, Arif A, Waddington H, Whitehouse AJO, Ing C. Anesthetic Exposure During Childhood and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 1;5(6):e2217427. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.17427. PMID: 35708687; PMCID: PMC9204549.
9. Rosenblatt A, Kremer M, Swanson B, Shah R. Anesthesia Exposure in the Young Child and Long-term Cognition: An Integrated Review. *AANA J.* 2019 Jun;87(3):231-242. PMID: 31584401.
10. Simpao AF, Randazzo IR, Chittams JL, Burnham N, Gerdes M, Bernbaum JC, Walker T, Imsdahl S, DeWitt AG, Zackai EH, Gaynor JW, Loepeke AW. Anesthesia and Sedation Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in Infants Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology.* 2023 Oct 1;139(4):393-404. doi: 10.1097/ALN.0000000000004684. PMID: 37440275; PMCID: PMC10527982.
11. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, Ing C, Park R, Radcliffe J, Hays SR, DiMaggio CJ, Cooper TJ, Rauh V, Maxwell LG, Youn A, McGowan FX. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA.* 2016 Jun 7;315(21):2312-20. doi: 10.1001/jama.2016.6967. PMID: 27272582; PMCID: PMC5316422.
12. Xu D, Liu J, Meng S, Sun M, Chen Y, Hong Y. Isoflurane-induced neuroinflammation and NKCC1/KCC2 dysregulation result in long-term cognitive disorder in neonatal mice. *BMC Anesthesiol.* 2024 Jun 5;24(1):200. doi: 10.1186/s12871-024-02587-6. PMID: 38840092; PMCID: PMC11151488.

13. iao W, Feng Y, Yu X, Xu C, Chen J, Wang T, Xiao W. General anesthesia in children and long-term neurodevelopmental risks: a systematic review. *Front Pediatr*. 2022 Oct 18;10:955161. doi: 10.3389/fped.2022.955161. PMID: 36325767; PMCID: PMC9551616.
14. Reighard C, Junaid S, Jackson WM, Arif A, Waddington H, Whitehouse AJO, Ing C. Anesthetic Exposure During Childhood and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2217427. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.17427. PMID: 35708687; PMCID: PMC9204549.