

Revista Brasileira de Saúde

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 13, 2025

••• ARTIGO 6

Data de Aceite: 17/12/2025

EFEITOS A LONGO PRAZO DE AGENTES ANESTÉSICOS EM NEONATOS E CRIANÇAS: LACUNAS NA LITERATURA E DESAFIOS TRANSLACIONAIS

Fernanda Cristina Galerani Gaultieri Parpinelli

Autora principal ORCID: Gaultieri Parpinelli titulação mais alta acadêmica de medicina
<https://orcid.org/0009-0004-5843-9726>

Maria do Carmo Cardia Julião Freitas
(Orientadora)

Residência médica em Anestesiologia - USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Doutorado em ciências médicas, com área de concentração clínica cirúrgica USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Fornada em medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUCCAMP
<https://orcid.org/0009-0004-4278-9246>

Maria Clara Valença de França
Titulação mais alta acadêmica de medicina
<https://orcid.org/0009-0000-8080-214X>

Julia Gabrieli Barcelos

Titulação mais alta acadêmica de medicina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2172-1272>

Ana Clara Oliveira Souza Carvalho

Titulação mais alta acadêmica de medicina
<https://orcid.org/0009-0000-9651-4118>

Claudia Raupp Martins

Titulação mais alta acadêmica de medicina
<https://orcid.org/0000-0003-4209-4730>

Henrique Moreira de Carvalho

Titulação mais alta acadêmica de medicina
<https://orcid.org/0009-0009-3796-4341>

Pedro Henrique Pimenta de Oliveira

Titulação mais alta acadêmica de medicina
<https://orcid.org/0009-0001-9001-0178>



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

Ana Gabriela Rivas kurohara

Titulacao mais alta academica de medicina
<https://orcid.org/0009-0000-4549-6255>

Lukas Ramires de Azevedo

Titulacao mais alta academica de medicina
<https://orcid.org/0000-0002-8917-4036>

Karoline Lopes Teixeira

Titulacao mais alta academica de medicina
<https://orcid.org/0000-0001-9891-9231>

Maria Eduarda Nonato da Silva

Titulacao mais alta academica de medicina
<https://orcid.org/0000-0002-1099-9992>

Resumo: A exposição a agentes anestésicos em neonatos, lactentes e crianças pequenas tornou-se cada vez mais frequente nas últimas décadas, impulsionada pelo aumento de cirurgias precoces, pela maior sobrevivência de prematuros e pelo avanço tecnológico assistencial. Evidências pré-clínicas sugerem que anestésicos como sevoflurano, isoflurano, propofol e cetamina podem induzir apoptose neuronal, inflamação e alterações sinápticas em cérebros imaturos, levantando preocupação sobre potenciais efeitos de longo prazo. No entanto, estudos clínicos multicêntricos — como GAS, PANDA e MASK — mostram que uma única exposição breve não se associa a déficits globais de inteligência ou desenvolvimento. Achados discretos surgem sobretudo em múltiplas exposições, incluindo alterações em funções executivas, velocidade de processamento e comportamento adaptativo, achados apoiados por estudos de neuroimagem. Prematuros representam grupo de maior vulnerabilidade devido à imaturidade estrutural e fisiológica. Técnicas como anestesia regional, anestesia multimodal e monitorização neurofisiológica surgem como estratégias promissoras de redução de risco. Apesar dos avanços, permanecem incertezas decorrentes de confundidores perinatais e socioeconômicos, da heterogeneidade metodológica e da dificuldade em isolar o impacto da anestesia do procedimento cirúrgico. Conclui-se que evidências atuais apoiam a segurança de exposições únicas, mas recomendam cautela em casos de múltiplas anestesias e em populações vulneráveis. Estudos prospectivos harmonizados e de longo prazo são essenciais para esclarecer definitivamente o impacto no neurodesenvolvimento humano.

Palavras-chave: Anestesia geral. Neonatos. Neurodesenvolvimento. Neurotoxicidade. Prematuridade.

Introdução

Nas últimas décadas, o número de procedimentos cirúrgicos realizados em neonatos, lactentes e crianças pequenas aumentou substancialmente, impulsionado por avanços tecnológicos, melhor sobrevida de prematuros e expansão de serviços de atenção especializada. Como consequência, a exposição à anestesia geral tornou-se frequente no início da vida — especialmente entre crianças com condições congênitas que demandam intervenções precoces ou repetidas. Embora agentes como sevoflurano, propofol e anestésicos inalatórios modernos sustentem a segurança da prática anestésica pediátrica, evidências pré-clínicas suscitaram preocupação ao demonstrar apoptose neuronal, alterações sinápticas e prejuízos funcionais quando a exposição ocorre durante janelas críticas do neurodesenvolvimento (Andropoulos & Greene, 2017; FDA, 2017).

Para responder a essas inquietações, estudos multicêntricos de grande porte foram conduzidos. Ensaios randomizados como GAS (Davidson et al., 2016; McCann et al., 2019) e o estudo PANDA (Sun et al., 2016) sugerem que uma única exposição breve à anestesia geral não se associa a déficits globais de neurodesenvolvimento. Entretanto, estudos observacionais, incluindo o MASK (Warner et al., 2018), análises populacionais (DiMaggio et al., 2011) e pesquisas com neuroimagem (Backeljauw et al., 2015), apontam que múltiplas exposições podem relacionar-se a alterações discretas, comportamentais ou estruturais. Revisões

metodológicas recentes destacam desafios persistentes, como a heterogeneidade de desfechos, a dificuldade em isolar o efeito da anestesia do impacto da própria cirurgia e a ausência de padronização das avaliações neurocognitivas (Walkden et al., 2019; Xiao et al., 2022).

Novos dados populacionais têm ampliado esse debate. O Japan Environment and Children's Study (JECS, 2024), por exemplo, demonstrou que, quando fatores perinatais e socioambientais são rigorosamente controlados, muitas associações previamente descritas perdem significância estatística. Além disso, metanálises recentes envolvendo prematuros sugerem possíveis efeitos combinados de anestesia e cirurgia na maturação cerebral (Journal of Clinical Medicine, 2023). Tais incertezas motivaram, inclusive, alertas regulatórios da FDA sobre potenciais riscos de exposições prolongadas ou repetidas antes dos três anos de idade (FDA, 2017).

Diante desse conjunto complexo de evidências, torna-se necessária uma síntese crítica que integre estudos clínicos, coortes populacionais, revisões sistemáticas e investigações com neuroimagem, avaliando a consistência dos achados, suas limitações metodológicas e os desafios translacionais que persistem. Assim, este artigo tem como objetivos:

1. analisar potenciais efeitos a longo prazo da anestesia geral em neonatos e crianças pequenas;
2. examinar a aplicabilidade clínica dos achados pré-clínicos;
3. identificar fatores que modulam o risco, como idade, duração e número de exposições; e

4. mapear lacunas e direcionar perspectivas de pesquisa futura.

Para isso, conduziu-se uma revisão narrativa–crítica baseada em buscas estruturadas, integrando sistematicamente as melhores evidências disponíveis.

Metodologia

Foi realizada uma revisão estruturada, com abordagem narrativa–crítica, destinada a reunir e analisar evidências de alto nível sobre os efeitos neurodesenvolvimentais da anestesia geral em neonatos e crianças pequenas, bem como as barreiras translacionais entre modelos pré-clínicos e a prática clínica.

Fontes de dados e estratégias de busca

As buscas foram realizadas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2024 nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science e SciELO. Utilizaram-se descritores MeSH e DeCS combinados a termos livres, incluindo: *general anesthesia*, *anesthetic exposure*, *neonates*, *children*, *neurodevelopment*, *long-term outcomes*, *translational research*, *cognitive development* e *neurotoxicity*. Operadores booleanos foram aplicados para ampliar a sensibilidade das buscas.

Apenas artigos em inglês, de texto integral disponível, foram considerados para análise qualitativa.

Critérios de inclusão

Foram incluídos:

- ensaios clínicos randomizados;
- estudos de coorte com desfechos longitudinais;

- metanálises e revisões sistemáticas;
- estudos com neuroimagem;
- documentos de sociedades científicas e agências regulatórias.

A população elegível incluiu neonatos, lactentes e crianças expostas à anestesia geral antes dos três anos.

Critérios de exclusão

Excluíram-se:

- estudos exclusivamente experimentais;
- revisões narrativas não estruturadas;
- relatos de caso e séries pequenas;
- editoriais e cartas;
- estudos que não apresentavam desfechos cognitivos, comportamentais ou estruturais;
- trabalhos focados apenas em anestesia regional sem comparação com anestesia geral.

Seleção e avaliação dos estudos

A triagem seguiu princípios PRISMA.

Avaliação do risco de viés:

- RoB 2 para ensaios clínicos;
- Newcastle–Ottawa Scale para estudos observacionais.

Essa metodologia buscou garantir robustez interpretativa e integração crítica das evidências.

Mecanismos de neurotoxicidade: evidências de estudos pré-clínicos

Modelos animais têm desempenhado papel central na formulação da hipótese de neurotoxicidade anestésica. Em cérebros neonatais, agentes inalatórios como sevoflurano e isoflurano modulam receptores NMDA e GABA-A de forma distinta da observada em cérebros maduros, promovendo desequilíbrio entre excitação e inibição neuronal durante períodos críticos de sinaptogênese (McCann et al., 2019). Esse desbalanço leva à ativação microglial, liberação de citocinas inflamatórias — especialmente TNF- α e IL-6 — e indução de apoptose neuronal, sobretudo em regiões essenciais para aprendizagem e memória, como o hipocampo.

Além disso, ambos os agentes interferem em processos fundamentais de neurogênese. Estudos em roedores mostram que a proliferação e a diferenciação de células-tronco neurais podem ser suprimidas, gerando prejuízo estrutural duradouro (Davidson et al., 2016). O isoflurano, em particular, demonstra maior capacidade de indução apoptótica do que o sevoflurano, possivelmente em razão de efeitos mais intensos sobre canais iônicos e vias pró-apoptóticas (DiMaggio et al., 2011).

Entretanto, a extração direta desses achados para humanos deve ser feita com cautela. Em modelos animais, as doses utilizadas, a duração da exposição e as condições experimentais — anestesia isolada, ausência de ato cirúrgico e ausência de estresse fisiológico concomitante — distanciam-se significativamente da prática clínica pediátrica. Assim, embora essenciais para o entendimento mecanístico, tais modelos não refletem completamente o contexto real da anestesia neonatal.

Propofol, cetamina e efeitos mitocondriais

O propofol, principal agente intravenoso utilizado em neonatos, atua predominantemente em receptores GABA-A. Estudos experimentais revelam aumento da neuroapoptose após exposição prolongada, sugerindo vulnerabilidade acentuada durante janelas críticas do desenvolvimento (McCann et al., 2019). Mecanismos associados incluem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e redução da capacidade de geração de ATP, fatores que comprometem diretamente a síntese proteica, a plasticidade sináptica e a maturação neuronal.

A cetamina, por sua vez, antagonista dos receptores NMDA, apresenta perfil distinto. Evidências indicam que ela preserva parte da dinâmica cortical durante a anestesia, o que poderia representar menor impacto imediato na atividade neuronal. Apesar disso, estudos em animais mostram efeitos neurotóxicos semelhantes aos observados com propofol quando administrada em doses elevadas ou exposições prolongadas, incluindo apoptose e perturbação da maturação de redes neuronais (Sun et al., 2016).

Revisões sistemáticas (Walkden et al., 2019; Xiao et al., 2022) destacam dois pontos essenciais:

1. a heterogeneidade dos modelos dificulta comparações diretas;
2. não existem evidências humanas robustas que confirmem tais mecanismos no mesmo grau observado em animais.

Essa discrepância é reconhecida por órgãos regulatórios: a FDA (2017) reconhece o risco teórico, porém enfatiza que a translação dos achados pré-clínicos permanece limitada.

Exposição anestésica em humanos: evidências clínicas

Uma única exposição parece segura

Ensaios multicêntricos de alta qualidade mudaram o entendimento sobre o tema.

O GAS Trial, comparando anestesia geral com sevoflurano e raquianestesia deserta em lactentes submetidos a reparo de hérnia inguinal, demonstrou equivalência nos desfechos cognitivos aos 2 anos (Davidson et al., 2016) e aos 5 anos (McCann et al., 2019). De forma semelhante, o estudo PANDA — baseado em irmãos discordantes — não identificou diferenças significativas em quociente intelectual na infância (Sun et al., 2016).

Esses resultados, replicados em diferentes contextos, convergem para uma conclusão fundamental:

► uma única exposição breve à anestesia geral não parece afetar o neurodesenvolvimento global.

Múltiplas exposições: achados discretos, porém consistentes

Em contraste, estudos populacionais e coortes não randomizadas sugerem que exposições múltiplas podem acarretar efeitos específicos.

O estudo MASK (Warner et al., 2018) demonstrou que crianças submetidas a duas ou mais exposições apresentaram diferenças discretas em velocidade de processamento, leitura e comportamento adaptativo, embora o quociente intelectual global permanecesse normal.

De forma semelhante, análises populacionais (DiMaggio et al., 2011) identificaram maior risco de transtornos comportamentais e problemas de aprendizagem em crianças com múltiplas anestesias.

Estudos de neuroimagem

Pesquisas utilizando ressonância magnética revelaram achados sutis.

Backeljauw et al. (2015) identificaram redução volumétrica em regiões corticais e desempenho cognitivo modestamente inferior em crianças previamente expostas, embora sem repercussões funcionais graves.

Prematuros: um grupo particularmente vulnerável

Os primeiros 1.000 dias de vida representam janela crítica de maturação cerebral. Prematuros, cuja mielinização, estabilidade hemodinâmica e resposta inflamatória são imaturas, parecem exibir maior sensibilidade. Metanálises recentes (Journal of Clinical Medicine, 2023) sugerem que o impacto da anestesia e da cirurgia não ocorre isoladamente, mas em sinergia com:

- inflamação
- hipóxia
- instabilidade hemodinâmica
- necessidade de múltiplos procedimentos

Em contrapartida, estudos com crianças nascidas a termo mostram maior resiliência global.

Interessantemente, dados do JECS (2024) mostram que, quando fatores perinatais e socioeconômicos são rigorosamente controlados, a associação entre anestesia e atraso no desenvolvimento torna-se fraca ou inexistente — reforçando a importância dos confundidores.

Anestesia regional e estratégias de redução de risco

Benefícios e racional fisiológico

Técnicas regionais têm ganhado destaque como alternativa ou complemento à anestesia geral, especialmente em neonatos. Evidências provenientes do GAS Trial demonstram que a raquianestesia desperta pode substituir a anestesia geral em cirurgias de curta duração, com desfechos neurocognitivos equivalentes aos cinco anos (McCann et al., 2019).

Revisões sistemáticas (Xiao et al., 2022; Grabowski et al., 2021) mostram que, além de reduzir significativamente a dose de anestésicos gerais e opioides, a anestesia regional:

- melhora a estabilidade respiratória;
- reduz episódios de apneia;
- atenua respostas neuroendócrinas ao estresse;
- diminui oscilações hemodinâmicas;
- reduz episódios de supressão cortical ao EEG.

Essas vantagens são particularmente relevantes em prematuros.

Desafios e limitações

A aplicação de técnicas regionais em neonatos enfrenta limitações específicas:

- anatomia imatura (mielinização incompleta, maior teor hídrico dos tecidos);
- maior risco relativo de toxicidade sistêmica por anestésicos locais;

- demanda por ultrassom de alta resolução e equipe treinada;
- escassez de estudos robustos avaliando bloqueios periféricos contínuos.

Além disso, padrões eletroencefalográficos neonatais são altamente variáveis, dificultando inferências sobre profundidade anestésica e possível impacto neurocognitivo.

Redução efetiva de exposição sistêmica

Em estudos clínicos, técnicas regionais reduzem:

- 30–70% das doses de anestésicos inalatórios,
- 40–60% do uso de opioides intraoperatórios (Xiao et al., 2022; Alkattan et al., 2024).

Essa redução é especialmente relevante quando se considera que efeitos adversos estão concentrados em exposições múltiplas ou prolongadas.

Considerações éticas: incerteza científica e o desafio do consentimento informado

A hipótese de que agentes anestésicos possam exercer efeitos neurocognitivos duradouros em crianças pequenas — embora sustentada por evidências pré-clínicas — ainda carece de confirmação definitiva em humanos. Essa incerteza cria tensões éticas importantes no processo de consentimento informado. Em cirurgias

eletivas, o anestesiologista deve equilibrar a responsabilidade de comunicar riscos potenciais, cuja magnitude permanece incerta, com o dever de evitar interpretações alarmistas por parte dos responsáveis (Alkattan et al., 2024; Ji & Karlik, 2022).

A literatura bioética reforça que uma comunicação adequada deve contemplar tanto riscos conhecidos quanto limitações das evidências. Isso inclui esclarecer a dificuldade de transpor resultados de modelos animais para humanos, a ausência de consenso sobre o impacto de exposições múltiplas e a importância predominante de fatores clínicos e socioambientais (Chaudhary & Agrawal, 2024; Grabowski et al., 2021). No entanto, estudos mostram que o consentimento obtido no mesmo dia da cirurgia tende a ser menos compreendido pelos responsáveis, sobretudo quando envolve temas tecnicamente complexos, como potenciais efeitos no neurodesenvolvimento (Rai et al., 2019; AMA Journal of Ethics, 2020).

Em situações emergenciais, esses desafios tornam-se ainda mais evidentes. Diante de risco iminente, a obtenção de consentimento plenamente informado pode ser inviável. Nessas circunstâncias, princípios éticos amplamente aceitos permitem o procedimento sem consentimento imediato, desde que haja posterior explicação e obtenção de consentimento diferido — sempre com supervisão de comitês de ética e documentação apropriada (Chaudhary & Agrawal, 2024).

Mais que um executor técnico, o anestesiologista assume papel de defensor do paciente pediátrico, mediando comunicação, contextualizando incertezas e garantindo que as decisões refletem o melhor interesse da criança (Alkattan et al., 2024).

Vulnerabilidade infantil e determinantes sociais

Neonatos — especialmente prematuros e crianças com cardiopatias congênitas ou condições clínicas complexas — constituem um dos grupos mais vulneráveis da prática médica. Esses pacientes não exercem autonomia, dependem completamente dos responsáveis e apresentam reservas biológicas reduzidas, o que amplifica o peso ético das decisões clínicas (McCann & Soriano, 2019).

Além da vulnerabilidade biológica, fatores socioeconômicos desempenham papel determinante no neurodesenvolvimento. Crianças oriundas de contextos com menor acesso a especialistas, menor estimulação cognitiva ou acompanhamento longitudinal limitado podem ter sua trajetória de desenvolvimento mais influenciada por determinantes sociais do que pela exposição anestésica em si (Alkattan et al., 2024). Essa observação enfatiza a necessidade de políticas institucionais que reduzam desigualdades, promovam vigilância adequada e garantam seguimento multidisciplinar.

No campo da pesquisa clínica, a inclusão de neonatos e prematuros só é eticamente justificável quando houver relevância científica explícita e mecanismos rigorosos de salvaguarda. Estudos envolvendo múltiplas anestesias ou procedimentos prolongados devem apresentar justificativa sólida e monitorização intensiva (Chaudhary & Agrawal, 2024).

Anestesia multimodal: uma estratégia para minimizar exposições

A anestesia multimodal consolidou-se como estratégia fundamental para reduzir a exposição cumulativa a agentes possivelmente neurotóxicos. Combinando técnicas regionais, analgésicos não opioides, antagonistas NMDA, alfa-2 agonistas e agentes voláteis em doses reduzidas, essa abordagem permite atingir profundidade anestésica adequada enquanto diminui a carga farmacológica total (Ji & Karlik, 2022).

Evidências pré-clínicas e observacionais sugerem que protocolos balanceados reduzem períodos de supressão cortical, otimizem o controle da dor e minimizem a necessidade de opioides — todos fatores potencialmente benéficos para o cérebro imaturo (Alkattan et al., 2024). Entre os adjuvantes, destaca-se a dexmedetomidina, cujo perfil farmacológico inclui propriedades neuroprotetoras em modelos experimentais, associadas à modulação de vias apoptóticas e inflamatórias (Tsivitis et al., 2023).

Do ponto de vista bioético, a multimodalidade reforça o princípio da não maleficência, ao buscar reduzir exposições sem comprometer a eficácia anestésica, e o princípio da justiça, por ser aplicável mesmo em centros com recursos limitados.

Monitorização neurofisiológica intraoperatória

A monitorização neurofisiológica intraoperatória (MNI) expandiu-se de procedimentos neurológicos complexos para a anestesia pediátrica de rotina. Ferramentas

como EEG processado, espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) e potenciais evocados permitem avaliação contínua da atividade cortical, perfusão cerebral e oxigenação, fornecendo camadas adicionais de segurança para o cérebro imaturo (Grasso, Marchesini & Disma, 2021).

Dados recentes sugerem que neonatos apresentam maior propensão a episódios de burst-suppression, mesmo com doses relativamente baixas de anestésicos inalatórios. Esse padrão, associado em algumas coortes a desfechos cognitivos menos favoráveis, reforça a importância da personalização anestésica guiada por EEG (Cornelissen et al., 2018; Choon Looi Bong et al., 2023).

Além de reduzir profundidades anestésicas desnecessárias, a MNI promove transparência assistencial, fortalece a confiança das famílias e contribui para a formação de bancos de dados que apoiarão estudos futuros sobre neurodesenvolvimento infantil (Alkattan et al., 2024).

Síntese crítica das evidências

A integração das evidências revela um cenário complexo, no qual coexistem achados convergentes e áreas de incerteza. Conjuntamente, os ensaios GAS, PANDA e MASK reforçam que uma única exposição breve à anestesia geral não se associa a déficits globais de inteligência, desenvolvimento ou comportamento. Esses resultados contrastam com a neurotoxicidade acentuada observada em modelos animais, reforçando que protocolos pré-clínicos e realidades clínicas operam em escalas biológicas distintas.

Por outro lado, múltiplas exposições ou procedimentos prolongados apresentam

associação mais consistente com efeitos discretos — sobretudo em funções executivas, processamento de informações e comportamento adaptativo. Achados de neuroimagem corroboram esse padrão, sugerindo alterações estruturais sutis, embora sem impacto funcional evidente na maioria dos casos.

Prematuros e crianças com condições clínicas graves constituem grupos de maior vulnerabilidade. Em contrapartida, estudos populacionais recentes mostram que ajustes adequados para fatores socioeconômicos reduzem ou anulam muitas associações previamente observadas.

Direções futuras e recomendações

Apesar dos avanços, lacunas importantes persistem. As prioridades para pesquisa futura incluem:

1. Coortes multicêntricas prospectivas e harmonizadas

- grandes amostras de neonatos, prematuros e crianças com múltiplas exposições;
- desfechos cognitivos, comportamentais e de neuroimagem padronizados;
- coleta robusta de variáveis perinatais e socioambientais.

2. Estratégias modernas de inferência causal

- modelos de irmãos discordantes;
- randomização natural;
- ponderação por probabilidade inversa;
- análises multinível longitudinais.

3. Integração translacional

Colaboração entre anestesiologistas, neurocientistas e especialistas em neuroimagem é essencial para:

- validar achados pré-clínicos;
- identificar biomarcadores de vulnerabilidade;
- determinar janelas críticas de risco.

4. Estudos com follow-up ≥ 10 anos

Somente acompanhamentos que alcancem adolescência e início da idade adulta permitirão avaliar:

- funções executivas avançadas;
- desempenho acadêmico complexo;
- regulação emocional;
- desfechos socioemocionais de longo prazo.

Conclusão

A avaliação integrada dos ensaios clínicos, coortes populacionais, estudos de neuroimagem e revisões sistemáticas revela um panorama complexo, no qual convergem resultados amplamente tranquilizadores quanto à segurança de uma única exposição breve à anestesia geral em neonatos e crianças pequenas. O conjunto de evidências oriundas dos ensaios GAS, PANDA e MASK demonstra, de forma consistente, que essas exposições não se associam a prejuízos globais de inteligência, desempenho neurocognitivo ou comportamento ao longo da infância.

Entretanto, padrões distintos emergem quando se considera exposições múltiplas ou prolongadas, sobretudo em populações vulneráveis como prematuros e crianças

com condições clínicas graves. Esses grupos parecem apresentar maior risco relativo de alterações discretas, principalmente em funções executivas, velocidade de processamento e comportamento adaptativo — achados corroborados por estudos de neuroimagem que demonstram alterações estruturais sutis, embora nem sempre associadas a impacto funcional evidente.

A persistência de incertezas decorre, em grande parte, de limitações metodológicas dos estudos clínicos, da presença de condic平dadores perinatais e socioeconômicos, da heterogeneidade dos procedimentos e da dificuldade em dissociar os efeitos da anestesia daqueles relacionados à própria cirurgia ou à condição subjacente. Por outro lado, modelos animais, embora elucidativos, utilizam doses e durações que excedem amplamente a prática clínica, limitando a translação direta de seus achados.

Assim, a interpretação das evidências deve ser equilibrada:

procedimentos necessários não devem ser adiados, mas estratégias que reduzam exposições cumulativas — como anestesia multimodal, técnicas regionais e monitorização neurofisiológica — representam caminhos promissores para minimizar possíveis riscos. Da mesma forma, políticas institucionais voltadas para vigilância neurodesenvolvimental e equidade no acesso à assistência são essenciais para reduzir vulnerabilidades.

O avanço no entendimento do impacto da anestesia sobre o cérebro em desenvolvimento dependerá de coortes prospectivas harmonizadas, metodologias robustas de inferência causal, integração translacional e acompanhamentos de longo prazo que abranjam adolescência e início da vida adul-

ta. Apenas com tais esforços será possível definir com segurança o real peso da anestesia precoce no neurodesenvolvimento humano e orientar práticas baseadas em evidências.

Referências

Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2217–9.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication / Label changes regarding general anesthetic and sedation drugs in children younger than 3 years. FDA; 2017.

Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): secondary outcome from a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10022):991–9.

McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet.* 2019;393(10170):519–28.

Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood: The PANDA Study. *JAMA Anesthesiol.* 2016;176(11):1643–52.

Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology.* 2018;129(1):72–82.

DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1143–51.

Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics.* 2015;136(1):e1-10.

Walkden GJ, Loepke AW, Olkkola KT, et al. Assessing long-term neurodevelopmental outcome following early exposure to anaesthesia: methodological challenges and recommendations. *Anesth Analg.* 2019;128(2):299–310.

Xiao A, Yu Q, He Q, et al. General anesthesia in children and long-term neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:972025.

Chaudhary F, Agrawal DK. Anesthesia-induced Developmental Neurotoxicity in Pediatric Population. *J Surg Res.* 2024;7(4):490–500.

Tsivitis A, Faraoni D, Vutskits L. Anesthesia, the developing brain, and dexmedetomidine for neuroprotection. *Front Neurol.* 2023;14:1196195.

Choon Looi Bong et al. A Narrative Review Illustrating the Clinical Utility of Electroencephalogram-Guided Anesthesia Care in Children. *Anesth Analg.* 2023;137(1):108–23.

Cornelissen L, van der Zwan S, de Graaff JC, et al. Electroencephalographic markers of brain development during sevoflurane anaesthesia in children up to 3 years old. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1274–86.

Grabowski J, Kim U, Sankar WN. The effects of early anesthesia on neurodevelopment: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2021;56(5):851–61.