

Anestesia Pediátrica em Período de Imaturidade Cerebral e Perturbações do Neurodesenvolvimento



Pediatric Anesthetic During Brain Immaturity and Neurodevelopment Disorders

Dora CATRÉ^{1,2}, Maria Francelina LOPES^{2,3}, António Silvério CABRITA⁴, Joaquim SILVA VIANA⁵
Acta Med Port 2014 May-Jun;27(3):383-389

RESUMO

Introdução: Diversos estudos experimentais e clínicos sugerem que fármacos usados em anestesia pediátrica podem exercer efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central imaturo. O objetivo desta revisão consistiu em avaliar os resultados e conclusões de estudos publicados na literatura sobre perturbações persistentes do neurodesenvolvimento após exposição a anestésicos de crianças em fase de imaturidade cerebral.

Material e Métodos: Realizámos uma pesquisa bibliográfica em diversas bases de dados (PubMed, SciELO e Cochrane Library), utilizando os termos 'Pediatric anesthesia OR Pediatric anesthetic OR Developing brain anesthetic OR Developing brain anesthesia AND behavior disorders' e foram incluídos os estudos em humanos, referentes a efeitos persistentes no neurodesenvolvimento após exposição a anestésicos nos primeiros quatro anos de idade.

Resultados: Dez estudos retrospectivos cumpriram os critérios de inclusão. Destes, sete sugerem alteração do neurodesenvolvimento por exposição de criança pequena à anestesia, por oposição aos resultados obtidos pelos restantes três.

Discussão: Embora maioritariamente utilizem bases de dados amplas, os estudos encontrados são retrospectivos, variam nos grupos teste, incluem variáveis de confusão por vezes contornáveis e alguns apresentam incorreções na escolha da população teste e controlo que podem comprometer a fiabilidade dos resultados.

Conclusão: As numerosas limitações dos poucos estudos clínicos disponíveis fazem com que a informação reportada ainda se considere insuficiente para mudar a prática clínica atual. No entanto, sendo indiscutível que se mantêm as recomendações para providenciar anestesia quando necessária, independentemente da idade, os alertas encontrados na literatura são preocupantes, existindo indicação para que sempre que possível sejam ponderadas alternativas que possam contribuir para diminuir os riscos da exposição anestésica.

Palavras-chave: Anestesia; Anestésicos; Criança; Perturbações do Desenvolvimento; Perturbações do Comportamento; Revisão.

ABSTRACT

Introduction: Several experimental and clinical studies suggest that drugs used in pediatric anesthesia may exert undesirable effects on the developing central nervous system. The objective of this review was to assess the results and conclusions of published studies on long lasting neurodevelopment disorders following exposure to anesthetics in children in a phase of brain immaturity.

Material and Methods: We performed a literature search in several sources (PubMed, SciELO and Cochrane Library) using the terms 'Pediatric anesthesia OR Pediatric anesthetic OR Developing brain anesthetic OR Developing brain anesthesia AND behavior disorders'. We selected human studies, referring to long lasting neurodevelopment effects after exposure to anesthetics in the first four years of life.

Results: Ten retrospective studies met the inclusion criteria. Of these, seven suggest risk of neurobehavioral disorders after exposure of small children to anesthetics, as opposed to the results obtained by the other three.

Discussion: Although mostly using large databases, the studies found are retrospective, vary in test groups, include sometimes avoidable confounders and some present inaccuracies in the choice of the test and control populations that can compromise the reliability of the results.

Conclusion: Because of the numerous limitations of the few studies available, the reported results are still deemed insufficient to change current clinical practice. However, although it is undisputable that anesthesia should be provided when needed, regardless of age, the warnings found in literature are worrisome, therefore whenever surgery is unavoidable in small children, alternatives that may help reduce the risks of anesthetic exposure should be sought.

Keywords: Anesthesia; Anesthetics; Child; Infant; Brain/growth & development; Developmental Disabilities; Cognition Disorders; Review Literature as Topic.

INTRODUÇÃO

Em cada ano milhões de crianças em todo o mundo são expostas a anestésicos, sedativos ou analgésicos para aliviar a dor e o sofrimento infligidos durante procedimentos invasivos.^{1,2} Só nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se em seis milhões por ano o número de

crianças com intervenções cirúrgicas sob anestesia.³ Até recentemente a questão da segurança relacionada com os fármacos em anestesia pediátrica não foi especialmente debatida por não existirem dados que a questionassem. Contudo, a evidência, por um lado, de aumento do risco

1. Serviço de Anestesiologia. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE. Viseu. Portugal.

2. Departamento de Cirurgia. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Cirurgia Pediátrica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Coimbra. Portugal.

4. Serviço de Anatomia Patológica.. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

5. Departamento de Anestesiologia/Cirurgia. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.

Recebido: 07 de Junho de 2013 - Aceite: 27 de Janeiro de 2014 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014



de morbimortalidade em grupos pediátricos imaturos e com patologia crítica⁴ e, por outro lado, a crescente inquietação sobre a segurança desses fármacos no sistema nervoso central em desenvolvimento fizeram com que o estudo dos efeitos da anestesia, sedação e analgesia em ser imaturo se impusesse pela sua relevância clínica e se transformasse numa questão urgente de saúde pública.³ Na verdade, a acumulação da evidência de neurotoxicidade em animais expostos a anestésicos em fase de imaturidade cerebral,^{5,6} em conjunto com recentes observações epidemiológicas, sugerem que fármacos usados em contexto de anestesia clínica pediátrica podem exercer efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central imaturo, isto é, abrangendo crianças nos primeiros anos de vida pós-natal.

Assim, desde finais do século XX intensificou-se nas comunidades científicas de ciências da saúde a reflexão sobre a segurança da anestesia, sedação ou analgesia perinatal na prática clínica humana.^{1,3,7-20} Acresce o facto de virem surgindo alertas na literatura sobre a associação entre resultados desfavoráveis no neurodesenvolvimento a longo prazo e exposição a cirurgia sob anestesia geral de crianças com patologia da prematuridade ou malformações congénitas graves em fase precoce da vida pós-natal.²¹⁻²⁶

Face à óbvia dificuldade em extrapolar os resultados das experiências em animais para o humano, a investigação clínica vem tentando encontrar resposta à questão do potencial efeito neurotóxico de fármacos anestésicos, sedativos ou analgésicos em anestesia pediátrica.

O objetivo desta revisão consistiu em avaliar e sinteti-

zar os resultados e conclusões de estudos epidemiológicos publicados na literatura sobre perturbações persistentes do neurodesenvolvimento após exposição a anestésicos de crianças em fase de imaturidade cerebral.

MATERIAL E MÉTODOS

Como bases de dados usámos a MEDLINE/PubMed, SciELO e Cochrane Library, pesquisando as publicações desde 30 de abril de 1990 até 30 de abril de 2013. Utilizámos as palavras-chave e os operadores booleanos ('*Pediatric anesthesia OR Pediatric anesthetic OR Developing brain anesthetic OR Developing brain anesthesia*) AND *behavior disorders*, com os filtros *species: humans e abstract available*'. A partir dos artigos potencialmente relevantes usámos ainda a função 'related articles' da PubMed. Incluímos referências adicionais provenientes desta pesquisa e de estudos relevantes citados (*backward tracking*). Como critérios de inclusão considerámos as publicações de estudos referentes a efeitos persistentes no neurodesenvolvimento após exposição a anestésicos de crianças com imaturidade cerebral, isto é, publicações contendo informação sobre subgrupos de exposição nos primeiros quatro anos de idade. Foram excluídas as publicações de estudos de exposição pré-natal e específicos para cirurgias ou patologias particulares para diminuir a introdução de variáveis de confusão.

De cada artigo selecionado colhemos dados referentes ao tipo de estudo, área geográfica, número de casos, idade e número de exposições anestésicas, contextos cirúrgicos,

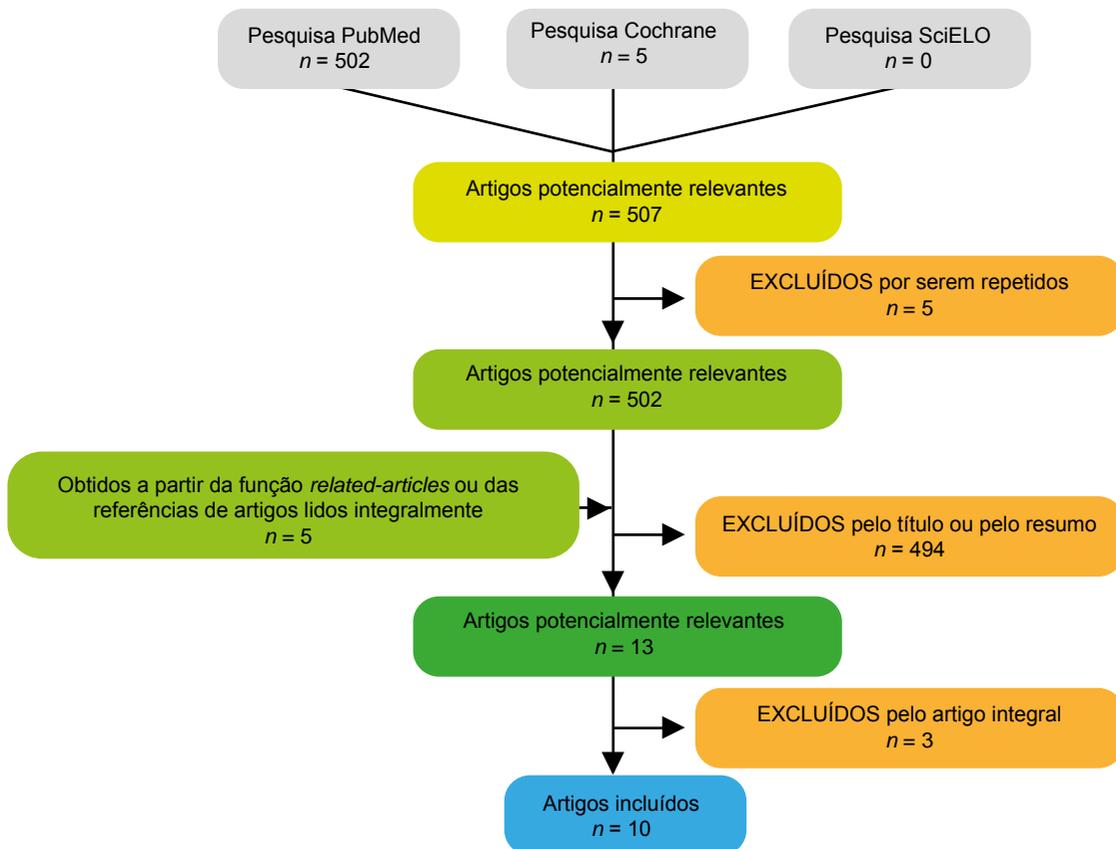


Figura 1 - Fluxograma da inclusão dos artigos

pontos fortes e limitações do estudo. Dois dos autores efetuaram independentemente a análise crítica das publicações.

RESULTADOS

Na Fig. 1 apresenta-se o fluxograma dos resultados. Após a leitura do título e resumo dos artigos potencialmente relevantes e de alguns textos integrais, a seleção incluiu numa primeira fase 13 publicações cujo objetivo primário visava identificar perturbações de neurodesenvolvimento a longo prazo em crianças expostas a anestésicos em período de imaturidade do sistema nervoso central.^{21-22,27-37} Da leitura integral destas 13 publicações realizada nesta fase, o *backward tracking* das suas referências não encontrou outros estudos a incluir na revisão e foram excluídos três artigos: um, por se referir a intervenções cirúrgicas em crianças grandes prematuras ou com muito baixo peso ao nascer,²¹ outro por se limitar a crianças com intervenção cirúrgica por malformação congénita cardíaca grave²² e o terceiro por se tratar de uma meta-análise *bayesiana*.³⁷ A seleção final incluiu 10 publicações de estudos retrospectivos de coorte.²⁷⁻³⁶

Dos 10 estudos retrospectivos (Tabela 1), três provieram da Europa (Holanda e Dinamarca), três da Universidade de Colúmbia (Nova Iorque, EUA) e quatro da Mayo Clinic (Rochester, EUA).

O primeiro estudo apresentado na Tabela 1, da autoria de investigadores da Universidade Vrije de Amesterdão,²⁷ usando coorte de gémeos monozigóticos identificados pelo registo Young-Netherlands Twin Register, tem os grupos de estudo descritos de forma incompleta por impossibilidade de inferir dados da sua apresentação. De facto, a conclusão deste estudo, negando a causalidade entre exposição anestésiológica e deficiência da aprendizagem, foi contestada sobretudo pelo grupo de investigadores da Mayo Clinic que lhe apontaram diversos problemas de desenho, interpretação e apresentação.³⁸ Este estudo visou explorar a causalidade entre exposição anestésica em idade de imaturidade cerebral e o nível de aprendizagem subsequente. Em questionário enviado aos pais foram identificados os pares com exposição de um dos gémeos à anestesia cirúrgica antes dos três anos de idade. A graduação dos níveis de aprendizagem foi efetuada com base em informação dos educadores e aplicando testes de neurodesenvolvimento standardizados. Este estudo mostrou que o nível de aprendizagem foi significativamente menor nos gémeos concordantes para intervenção cirúrgica antes dos três anos de idade em comparação com concordantes para não exposição a anestesia. Contudo, a análise mostrou que esse nível de aprendizagem não alcançou diferença estatisticamente significativa nos gémeos discordantes para intervenção cirúrgica. Como fatores de robustez do estudo foram apontados designadamente a inclusão de gémeos monozigóticos e a amplitude nacional da base de dados. Como principais limitações são apontadas, além das já mencionadas anteriormente, o desenho retrospectivo, o potencial de não reconhecimento de variáveis de confusão,

o facto de a avaliação ter apenas por base a escala de Conners para professores e não a conjugação das pontuações das escalas para pais e professores e a homogeneidade étnica.

Dos restantes dois estudos europeus apresentados na Tabela 1, um, da autoria de investigadores do Centro Médico Universitário de Utrecht na Holanda,²⁸ visou explorar a causalidade entre exposição anestésica em idade de imaturidade do sistema nervoso central e distúrbio subsequente do comportamento. Usando uma base de dados deste Hospital foi selecionada uma coorte de crianças saudáveis operadas por patologia urológica não major antes dos seis anos de idade, tendo sido comparado o desenvolvimento neurocomportamental com base em questionário validado enviado aos pais de crianças operadas, pelo menos quatro anos após a cirurgia. O estudo comparou um grupo de crianças expostas à anestesia antes dos dois anos de idade com um grupo com intervenção cirúrgica após os dois anos, tendo mostrado aumento não significativo de distúrbios de comportamento nas crianças operadas antes dos dois anos de idade. Como principais limitações são apontadas o desenho retrospectivo, o potencial de não reconhecimento de variáveis de confusão, a avaliação realizada pelos pais e não por clínicos com base num inquérito de comportamento, a homogeneidade étnica, a apresentação de resultados referentes a anestésias realizadas na década de 90 com anestésicos entretanto largamente substituídos e a pequena amostra com falta de poder estatístico (considerado pelos autores estudo preliminar).

O outro estudo europeu, da autoria de investigadores da Universidade Odense da Dinamarca,²⁹ usando uma base de registo nacional identificou uma coorte de crianças expostas a anestesia para cirurgia a hérnia inguinal nos primeiros doze meses de vida, num período de cinco anos, a qual foi comparada com 5% da amostra populacional incluindo controlos randomizados para a idade. A avaliação e quantificação dos níveis de aprendizagem foi efetuada em testes standardizados para o país de origem, tendo sido determinada a percentagem de crianças que não atingiram os valores normais. O estudo mostrou que a percentagem de crianças expostas à anestesia geral para realização de cirurgia no primeiro ano de vida e que não atingiu um nível normal de aprendizagem, embora menor, não alcançou diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo de controlo, após correção para múltiplas variáveis de confusão, incluindo a associação com outras anomalias congénitas. Como fator de robustez do estudo foi realçada a amplitude nacional da base de dados e do grupo de controlo. Como principais limitações são apontadas o desenho retrospectivo, o potencial de não reconhecimento de variáveis de confusão, a homogeneidade étnica, utilização de um único teste de avaliação do nível de aprendizagem e o facto de não terem sido excluídas quer do grupo teste quer do grupo controlo crianças expostas a anestesia no primeiro ano de vida para outro tipo de cirurgia que não reparação de hérnia inguinal (como perceptível na resposta dos autores a críticas efetuadas pelo grupo da Mayo Clinic).³⁹

Tabela 1 - Resultados de estudos epidemiológicos de coorte avaliando perturbações do neurodesenvolvimento após exposição a anestésicos em fase de imaturidade cerebral

Estudo	Nº total/ Idade Exposição/ Idade Avaliação	Grupos de estudo	Resultados
Bartels et al ²⁷ Holanda	2 286/ < 3 Anos e < 12 anos/ 12 anos de idade	Qualquer tipo de cirurgia; 1 143 pares de gémeos monozigóticos.	Ausência de causalidade entre exposição anestésiológica antes dos 3 anos de idade e deficiência da aprendizagem.
Kalkman et al ²⁸ Holanda	243/ < 6 anos/ 11 a 14 anos após anestesia	Patologia urológica simples; 178 anestesiados < 2 anos vs 65 anestesiados > 2 anos	Sem diferença estatisticamente significativa de distúrbio neurocomportamental entre o grupo operado antes ou após os 2 anos de idade
Hansen et al ²⁹ Dinamarca	17 264/ < 1 ano/ 15 a 16 anos de idade	Reparação de HI; 2 689 expostos a anestesia < 1 ano vs 14 575 não expostos a anestesia < 1 ano	Desempenho académico sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, após correção para variáveis de confusão
DiMaggio et al ³⁰ EUA (Univ. Columbia)	5 433/ < 3 anos/ até 3 anos após anestesia	Reparação de HI; 383 expostos a anestesia < 3 anos vs 5 050 não expostos a anestesia < 3 anos	Aumento para o dobro de diagnóstico de distúrbios do comportamento e do desenvolvimento em crianças operadas
DiMaggio et al ³¹ EUA (Univ. Columbia)	10 450/ < 3 anos/ até 6 anos após anestesia	Diversos tipos de cirurgia; 304 expostos a anestesia < 3 anos vs 10 146 irmãos não expostos a anestesia < 3 anos	Aumento de 60% no diagnóstico de distúrbios do desenvolvimento ou comportamento em crianças expostas a cirurgia comparadas com os irmãos não expostos. Risco 1,6 vezes maior para qualquer número de exposições, aumentando desde 1,1 a 4 vezes com o número de exposições.
Ing et al ³² EUA (Univ. Columbia) e Austrália	2 608/ < 3 anos/ 10 anos de idade	Qualquer tipo de cirurgia; 321 expostos a anestesia < 3 anos vs 2 287 não expostos a anestesia < 3 anos	Aumento de risco de distúrbio da linguagem (1,9 vezes) e cognitivo (1,7 vezes) incluindo para uma única exposição
Wilder et al ³³ EUA (Clínica Mayo)	5 357/ < 4 anos/ até 19 anos de idade	Qualquer tipo de cirurgia; 593 expostos a anestesia < 4 anos vs 4 764 não expostos a anestesia < 4 anos	Exposição repetida à anestesia/cirurgia duplica risco subsequente de distúrbios de aprendizagem. Exposição a uma única anestesia não foi associada a risco aumentado
Sprung et al ³⁴ EUA (Clínica Mayo)	5 320/ Parto/ até 19 anos de idade	497 nascidos por cesariana/ 4 823 nascidos por parto vaginal	Risco idêntico de distúrbio subsequente de aprendizagem após parto vaginal ou exposição a anestesia geral ou regional durante a cesariana. O risco de distúrbio de aprendizagem pode ser menor em crianças expostas à anestesia regional em cesariana comparação com as nascidas por parto vaginal
Flick et al ³⁵ EUA (Clínica Mayo)	1 050/ < 2 anos/ até 19 anos de idade	Qualquer tipo de cirurgia; 350 expostos a anestesia < 2 anos vs 700 controlos emparelhados (de uma população de n = 8 548) não expostos a anestesia < 2 anos	Exposição repetida à anestesia antes dos 2 anos, mesmo após correção para o estado de saúde, é fator de risco independente para diagnóstico subsequente de distúrbio de aprendizagem, para pior resultado em testes de grupo de desempenho cognitivo e para a necessidade de programas escolares de educação individual dirigidos a alterações de linguagem mas não para aqueles dirigidos a distúrbios comportamentais/emocionais
Sprung et al ³⁶ EUA (Clínica Mayo)	5 357/ < 2 anos/ até 19 anos de idade	Qualquer tipo de cirurgia; 350 expostos a anestesia < 2 anos vs 5 007 não expostos a anestesia < 2 anos	Exposição repetida à anestesia/cirurgia aumenta risco subsequente de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, mesmo após correção para confundidores

HI: hérnia inguinal; EUA: Estados Unidos da América

Do grupo da Universidade de Colúmbia, DiMaggio et al,³⁰ usando base de registos da New York State Medicaid publicaram um estudo retrospectivo de coorte de crianças operadas a hérnia inguinal antes dos três anos de idade, com avaliação posterior do neurodesenvolvimento. Esse estudo mostrou que, após o ajuste para as variáveis de confusão, as crianças expostas à anestesia/cirurgia antes dos três anos de idade tinham o dobro de probabilidade de virem a ter um diagnóstico de distúrbio de desenvolvimento ou de comportamento em comparação com as crianças não operadas. Usando a mesma base de registos, o grupo da Universidade de Colúmbia,³¹ em outro estudo epidemiológico retrospectivo de coorte de irmãos expostos ou não a anestesia para cirurgia antes dos três anos de idade, após o ajuste para variáveis de confusão, mostrou que a associação da exposição a anestesia com distúrbio subsequente do neurodesenvolvimento era 60% maior no grupo dos operados em comparação com os irmãos não operados e que o risco aumentava com o número de exposições. Este estudo excluiu anestésias para neurocirurgia, cirurgia cardíaca, cirurgia do palato ou cirurgia diafragmática por serem consideradas de risco para desenvolvimento dos *outcomes* avaliados. Ainda o mesmo grupo, em associação com investigadores australianos,³² usando a “Western Australian Pregnancy Cohort”, num estudo retrospectivo de coorte de crianças expostas a anestesia para cirurgia de qualquer tipo antes dos três anos de idade em comparação com as não expostas mostrou, após o ajuste para as características demográficas, que a exposição à anestesia foi associada a maior risco de deficiência na linguagem e cognição, mesmo com uma única exposição. Como fatores de robustez são apontados a amplitude das bases de dados e dos grupos de controlo, no estudo de Ing et al,³² o diagnóstico de perturbação do neurodesenvolvimento num extenso conjunto de testes neurocognitivos realizados prospetivamente e, nos estudos de DiMaggio et al,³⁰⁻³¹ os dados referentes a anestésias realizadas no século XXI. As principais limitações deste conjunto de publicações são o desenho retrospectivo e o potencial de não reconhecimento de variáveis de confusão em todos, e ainda, nos estudos de DiMaggio et al,^{30,31} o uso de códigos de companhias de seguros para identificar as perturbações de neurodesenvolvimento e o facto de não terem sido excluídas do grupo controlo as crianças expostas a anestesia nos primeiros três anos de vida para outro tipo de cirurgia que não reparação de hérnia inguinal e de os resultados serem limitados a, no máximo, três anos após a cirurgia.

Quatro dos 10 estudos retrospectivos identificados nesta revisão,³³⁻³⁶ provieram da Mayo Clinic em Rochester, tendo como base registos da população residente de Olmsted County, Minnesota. No estudo de Wilder et al³³ os autores utilizaram informação de avaliação realizada em crianças com dificuldade de aprendizagem incluída naquele registo populacional. Neste estudo foi investigada a associação entre a exposição à anestesia para qualquer tipo de cirurgia antes dos quatro anos de idade e dificuldades de aprendizagem subsequentes, tendo-se verificado que a exposição

à anestesia/cirurgia foi um fator de risco significativo para o desenvolvimento posterior de distúrbios de aprendizagem em crianças que receberam múltiplas exposições a anestésicos, mas não para uma única exposição. Sprung et al³⁴ obtiveram, do mesmo registo populacional, dados para comparar crianças nascidas por cesariana sob anestesia geral ou loco-regional ou nascidas por parto vaginal. O estudo mostrou que o risco de desenvolvimento de dificuldades de aprendizagem não aumentou em crianças nascidas por cesariana sob qualquer dos tipos de anestesia, o que sugere que uma breve exposição perinatal a fármacos anestésicos não afeta negativamente os resultados do neurodesenvolvimento a longo prazo. No entanto, os autores observaram o menor risco potencial de distúrbio de aprendizagem em crianças nascidas por cesariana cujas mães foram submetidas a anestesia regional em comparação com as nascidas por parto vaginal, tendo sido tal resultado atribuído a possível enviesamento de seleção. Numa tentativa de esclarecer este último resultado, Flick et al⁴⁰ avaliaram retrospectivamente a coorte desta base de dados de adolescentes nascidos por via vaginal de mães submetidas a analgesia de parto por técnicas de abordagem do neuroeixo, tendo concluído que a exposição a este tipo de analgesia de parto não alterou o risco de desenvolver distúrbio de aprendizagem em comparação com os controlos não expostos. Noutro estudo, Flick et al³⁵ procuraram determinar se os efeitos de múltiplas exposições a anestesia demonstrados anteriormente nesta população persistiam quando se tinham em conta diferenças no estado de saúde e se também se verificavam em testes de desempenho cognitivo em grupo e na necessidade de um programa escolar de educação individual dirigido a distúrbios de comportamento/emocionais ou dirigido a alterações de linguagem. Este estudo mostrou, pela avaliação retrospectiva de coorte da base populacional já mencionada com controlos emparelhados, que a exposição repetida à anestesia/cirurgia antes dos dois anos de idade, mas não a exposição única, foi um fator de risco independente para diagnóstico subsequente de distúrbio de aprendizagem, para pior resultado em testes de desempenho cognitivo em grupo e para a necessidade de um programa escolar de educação individual dirigido a alterações de linguagem, mesmo após a correção para o estado de saúde, mas que estas crianças não tiveram maior necessidade de programas escolares de educação individual dirigidos a distúrbios de comportamento/emocionais. Finalmente o estudo de Sprung et al,³⁶ retrospectivo de coorte da mesma base populacional, mostrou que a exposição repetida à anestesia/cirurgia antes dos dois anos de idade aumentou o risco subsequente de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade mesmo após correção para variáveis de confusão. Na discussão correlacionam estes resultados com os de Flick et al³⁵ referindo que os distúrbios encontrados não eram, em geral, suficientemente graves para indicarem a necessidade de programas escolares de educação individual dirigidos a distúrbios de comportamento/emocionais. A robustez deste conjunto de estudos assentou especialmente no facto

de incluírem registos médicos e educacionais interligados. As principais limitações apontadas são o desenho retrospectivo, o potencial de não reconhecimento de variáveis de confusão, a homogeneidade étnica e a apresentação de resultados referentes a técnicas realizadas na década de 80 com fármacos entretanto largamente substituídos.

DISCUSSÃO

Em contraste com os estudos provenientes da Universidade de Colúmbia e da Mayo Clinic (EUA), todos sugerindo alteração do neurodesenvolvimento por exposição de criança pequena à anestesia, os estudos publicados por investigadores europeus, designadamente de Kalkman,²⁸ Bartels²⁷ e Hansen,²⁹ não são concordantes. A acrescentar a esta informação, um dos estudos excluído desta análise também não mostrou associação entre sedação/analgesia em contexto de cirurgia por malformação congénita cardíaca severa.²²

A meta-análise bayesiana excluída desta revisão sistemática tem população, critérios de inclusão e objetivos diferentes do nosso trabalho, pelo que não é sobreponível ou invalida o presente estudo.

Todas as publicações encontradas reportam estudos retrospectivos e sacrificam ou a atualidade das anestésias em estudo (em alguns casos realizadas há 30 anos) e portanto com fármacos já em desuso ou os prazos de avaliação do neurodesenvolvimento (num caso apenas três anos após a exposição a anestesia).

A existência de variáveis de confusão, incluindo os efeitos combinados de anestesia e cirurgia, comorbilidades, homogeneidade étnica e diferenças históricas em fármacos usados e no tipo de monitorização anestésica,⁴¹ apesar de quase incontornável compromete ainda mais a validade dos estudos publicados. De realçar o esforço realizado por grupos de investigadores que procuraram diminuir o enviesamento, como se verificou no estudo de Flick et al³⁵ que reinterpretou dados anteriores incluindo controlos emparelhados e corrigindo os resultados para o estado de saúde.

Por outro lado, existem incorreções no desenho dos estudos, nomeadamente, em alguns, a possibilidade de as crianças dos grupos de controlo terem sido anestesiadas para outras cirurgias que não a visada até à idade em estudo por insuficiência de critérios de exclusão, e, em todos, de poderem ter sido expostas a anestesia/cirurgia logo após o fim da idade em estudo quando ainda é possível a imaturidade cerebral. Por exemplo, ao se estudar as crianças expostas a anestesia até aos dois anos de idade existe a maior garantia de que estes cérebros são realmente imaturos, no entanto o grupo de controlo pode incluir crianças expostas aos três anos que noutros estudos são consideradas no grupo de teste. Urge assim definir o conceito de ida-

de de imaturidade cerebral humana, nomeadamente para permitir maior uniformidade dos estudos nesta área. Não existindo consenso na definição de imaturidade cerebral optou-se por seguir o critério da Food and Drug Administration e da International Anesthesia Research Society,⁴² como referido por Davidson et al.¹¹

Outra limitação da revisão da literatura nesta área é o facto de os vários estudos incidirem sobre distúrbios diferentes e utilizarem métodos diversos para avaliar alterações cognitivas e de comportamento nas crianças incluídas ("CITO-elementary test", "Child Behavior Checklist", exames nacionais do nono ano e classificação de professores, codificação CID-9 para problemas de desenvolvimento, registos populacionais),^{27-31,33-36} o que dificulta a comparação. As numerosas limitações dos poucos estudos clínicos disponíveis fazem com que a informação reportada ainda se considere insuficiente para mudar a prática clínica atual, sendo necessários mais contributos.⁴³

CONCLUSÃO

A incerteza sobre a relevância clínica da neurotoxicidade em anestesia pediátrica de grupos vulneráveis mantém-se até ao momento. Associada à dificuldade em estabelecer nexo de causalidade entre as perturbações de aprendizagem ou outras do foro neurocognitivo e anestesia em criança com cérebro imaturo nos estudos retrospectivos entretanto realizados, e porque o diagnóstico destas perturbações é relativamente raro no universo global da anestesia pediátrica, e ainda porque atualmente se reconhece o efeito neurotóxico de dor não tratada neste grupo pediátrico, mantêm-se as recomendações para providenciar analgesia ou anestesia geral quando necessária, à criança, independentemente da idade. Nas crianças em fase de imaturidade cerebral recomenda-se no entanto que, se possível, sejam diferidos os procedimentos, sejam ponderadas alternativas à anestesia geral e seja minimizada a duração da anestesia tanto quanto possível.^{41,44}

São necessários estudos multicêntricos standardizados, idealmente com avaliação prospetiva, dirigidos à população pediátrica, especialmente neonatal e lactente pela sua provável maior vulnerabilidade, para esclarecer o impacto da anestesia a longo prazo no neurodesenvolvimento do ser imaturo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

O trabalho foi realizado sem o suporte de qualquer bolsa ou outro tipo de apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Vutskits L, Davis PJ, Hansen TG. Anesthetics and the developing brain: time for a change in practice? A pro/con debate. *Paediatr Anaesth.* 2012;22:973-80.
2. Mintz CD, Wagner M, Loepke AW. Preclinical research into the effects of anesthetics on the developing brain: promises and pitfalls. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24:362-7.
3. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth.* 2010;105:i61-8.

4. Catré D, Lopes MF, Viana JS, Cabrita AS. Morbimortalidade perioperatória no primeiro ano de idade: revisão sistemática (1997-2012). *Rev Bras Anesthesiol*. 2014 (In Press).
5. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999;283:70-4.
6. Catré D, Lopes MF, Cabrita AS. Lasting developmental effects of neonatal fentanyl exposure in preweanling rats. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;180124
7. Walker SM, Yaksh TL. Neuraxial analgesia in neonates and infants: a review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. *Anesth Analg*. 2012;115:638-62.
8. McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth*. 2012;109:i60-7.
9. Ward CG, Loepke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacol Res*. 2012;65:271-4.
10. Rappaport B, Mellon RD, Simone A, Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. *N Engl J Med*. 2011;364:1387-90.
11. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:716-21.
12. Mons F, Kwetieu de Lendeu P, Marret S, Laudénbach V. Effets des agents anesthésiques sur le cerveau en développement. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29:478-87.
13. Drasner K. Anesthetic effects on the developing nervous system: if you aren't concerned, you haven't been paying attention. *Anesthesiology*. 2010;113:10-2.
14. Istaphanous GK, Loepke AW. General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:368-73.
15. Loepke AW, McGowan FX Jr, Soriano SG. CON: the toxic effects of anesthetics in the developing brain: the clinical perspective. *Anesth Analg*. 2008;106:1664-9.
16. Culley DJ, Xie Z, Crosby G. General anesthetic-induced neurotoxicity: an emerging problem for the young and old? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:408-13.
17. Doherty D, Splinter W. Can modern anesthesia practice harm the developing brain? *Paediatr Drugs*. 2007;9:213-4.
18. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg*. 2007;104:509-20.
19. Jevtic-Todorovic V. General anesthetics and the developing brain: friends or foes? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:204-6.
20. Golub MS. Labor analgesia and infant brain development. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;55:619-28.
21. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Surgery and the tiny baby: sensorineural outcome at 5 years of age. *J Paediatr Child Health*. 1996;32:167-72.
22. Guerra GG, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, Cave DA, Dinu IA, et al. Neurodevelopmental outcome following exposure to sedative and analgesic drugs for complex cardiac surgery in infancy. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:932-41.
23. Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Howe RJ, Jonas RA. Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:631-9.
24. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119:1165-74.
25. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115:696-703.
26. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F193-8.
27. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009;246-53.
28. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009;110:805-12.
29. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Pedersen DA, Murray JC, Morton NS, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*. 2011;114:1076-85.
30. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, Byrne MW, Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21:286-91.
31. 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;113:1143-51.
32. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*. 2012;130:e476-85.
33. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110:796-804.
34. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, Katusic SK, Pike TL, Dingli M, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;111:302-10.
35. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128:e1053-61.
36. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanić K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:120-9.
37. DiMaggio C, Sun LS, Ing C, Li G. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24:376-81.
38. Flick RP, Wilder RT, Sprung J, Katusic SK, Voigt R, Colligan R, et al. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. Are the conclusions justified by the data? Response to Bartels et al, 2009. *Twin Res Hum Genet*. 2009;12:611-2.
39. Flick RP, Warner DO. Hernia repair, anesthetic exposure, and academic performance in children. *Anesthesiology*. 2011;115:1387-8.
40. Flick RP, Lee K, Hofer RE, Beinborn CW, Hambel EM, Klein MK, et al. Neuraxial labor analgesia for vaginal delivery and its effects on childhood learning disabilities. *Anesth Analg*. 2011;112:1424-31.
41. Williams RK. The pediatrician and anesthesia neurotoxicity. *Pediatrics*. 2011;128:e1268-70.
42. International Anesthesia Research Society – SmartTots. [Consultado 2013 Dez 14] Disponível em <http://www.iars.org/smarttots/>.
43. Loepke AW. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:217-26.
44. Hays SR, Deshpande JK. Newly postulated neurodevelopmental risks of pediatric anesthesia: theories that could rock our world. *J Urol*. 2013;189:1222-8.

Dora CATRÉ, Maria Francelina LOPES, António Silvério CABRITA, Joaquim SILVA VIANA

Anestesia Pediátrica em Período de Imaturidade Cerebral e Perturbações do Neurodesenvolvimento: Revisão Sistemática

Acta Med Port 2014;27:383-389

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

