

Hermes Melo Teixeira Batista (Org.)
Gislene Farias de Oliveira (Org.)
Ana Luiza Melo
Breno Souza Benevides
Francisco José Bezerra
Gylmara Bezerra de Menezes Silveira
Italla Maria Pinheiro Bezerra
Ivo Cavalcante Pita Neto
José Lucas Souza Ramos
Karina Morais Borges
Leonardo Araújo Sampaio
Luiz Carlos de Abreu
Márcio Fernando Gonçalves Araújo
Maria Manuela Martins Rollim
Miguel Marx
Naidhia Alves Soares Ferreira
Sorala Rodrigues Batista
Vitor Engrácia Valenti
Woneska Rodrigues Pinheiro

ANESTÉSICOS GERAIS

NEUROTOXICIDADE E NEUROPROTEÇÃO



Livros Rápidos
www.livrorapido.com



Hermes Melo Teixeira Batista (Org.)
Gislene Farias de Oliveira (Org.)
Ana Luíza Melo
Breno Souza Benevides
Francisco José Bezerra
Gylmara Bezerra de Menezes Silveira
Italla Maria Pinheiro Bezerra
Ivo Cavalcante Pita Neto
José Lucas Souza Ramos
Karina Moraes Borges
Leonardo Araújo Sampaio
Luiz Carlos de Abreu
Márcio Fernando Gonçalves Araújo
Maria Manuela Martins Rolim
Miguel Marx
Naidhia Alves Soares Ferreira
Soraia Rodrigues Batista
Vitor Engrácia Valenti
Woneska Rodrigues Pinheiro

ANESTÉSICOS GERAIS

NEUROTOXICIDADE E NEUROPROTEÇÃO



LivroRápido

Todos os direitos reservados. Vedada a produção, distribuição, comercialização ou cessão sem autorização do autor. Os direitos desta obra não foram cedidos.

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Capa e Diagramação

Andreza de Souza

Revisão

Do autor

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Ficha Catalográfica

S255

Anestésicos Gerais / Hermes Melo Teixeira Batista (Org); Gislene Farias de Oliveira ... [et al.]. – Olinda: Livro Rápido, 2015.

82 p. DOI: 10.5281/zenodo.10775102

Contém bibliografia p. 109 – 122 (bibliografia localizada)

Informações sobre os autores p. 123 - 126

ISBN 978-85-406-1243-3

1. Anestésicos Gerais . 2. Neurotoxicidade . 3. Neuoproteção . . I. Batista ,
Hermes Melo Teixeira . II. Gislene Farias de Oliveira . III.
Melo , Ana Luíza . IV Benevides , Breno Souza . V. Bezerra ,
Francisco José . VI. Silveira , Gylmara Bezerra de Menezes VII
Bezerra , Italla M. Pinheiro . VIII. Pita Neto, Ivo C. IX, Ramos ,
José, L.S. X. Borges, Karina M. XI Sampaio, L.A. XII. Abreu, Luiz
Carlos . XIII. Araújo , M.F.G. XIV. Rolim , M.M.M. XV Marx ,
Miguel. XV Ferreira, Naidhia A.S. XVII Batista, Soraia R. XVIII E
. Vitor, Engracia. XIX Pinheiro, Woneska R. Título.

613.86 CDU (2007)

Fabiana Belo – CRB-4/1463

Editora Livro Rápido – Elógica

Coordenadora editorial: *Maria Oliveira*

Rua Dr. João Tavares de Moura, 57/99 Peixinhos

Olinda – PE CEP: 53230-290

Fone: (81) 2121.5307/ (81) 2121.5313

livrorapido@weblogica.com

www.livrorapido.com

PREFÁCIO

As criações e invenções médicas, verdadeiramente, mudaram a vida humana ao longo da história, fornecendo lenitivos como forma de suportar o sofrimento. Neste contexto, ressalta-se que nada seria possível e suportável não fosse o advento de uma ferramenta capaz de suplantar a dor, porfia imposta desde tempos remotos como um objetivo para os estudiosos da ciência médica, mesmo antes da medicina hipocrática.

Destarte, no contexto dos grandes eventos na história da medicina destaca-se o episódio ocorrido nos salões do *Massachusetts General Hospital*, quando o dentista Thomas Green Morton, pela primeira vez, usou o éter para a consecução de um ato cirúrgico sem dor, utilizando o éter.

Este episódio registra uma das grandes fronteiras da cirurgia moderna e o nascimento de uma nova ciência – A ANESTESIA. De lá para cá se evidenciou a jusante que o episódio milagreiro apresentava suas interfaces danosas, inclusive culminando, não raro, com a morte. Fato que despertou dos curiosos da ciência médica investigação com o fito de mitigar os efeitos deletérios dos anestésicos no ato cirúrgico.

Neste sentido, visando nos apresentar uma das faces, em parte obscura, dos anestésicos gerais, um grupo de jovens investigadores de saberes distintos se debruça sobre o tema: ANESTÉSICOS GERAIS - Neurotoxicidade e Neuroproteção, e nos provoca o desafio de prefaciar esta obra, que embora detenha algumas dezenas de páginas, guarda preciosas informações sobre o tema.

Três capítulos plenos de saberes onde os autores em revisão sistematizada, à luz da literatura, atualizam-nos das mais recentes publicações sobre o assunto.

Hermes, Soraia, Ana Luíza, Gislene e Francisco Bezerra abrem o primeiro capítulo - *EFEITOS NEUROTÓXICOS DOS ANESTÉSICOS GERAIS EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO*, nos brindando com um rico referencial histórico, passando pela neurofisiologia e culminando com a descrição dos principais anestésicos gerais e seus efeitos biológicos e suas respectivas cargas de danos aos tecidos.

No mesmo compasso, ergue-se uma luzidia revisão na forma de maiêutica - ANESTÉSICOS GERAIS SÃO NEUROTÓXICOS? Hermes, Gylmara, Leonardo, Márcio, Naidhia, Italla, Maria Rolim, Vitor e Abreu, com brandura e desenvoltura, reúnem os conhecimentos da literatura ordeira para demonstrar que os anestésicos gerais, independente de

sua natureza, possuem efeito citotóxico neuronal, particularmente por apoptose, em animais de experimentação. E que esta ação citotóxica, anatomicamente, amiúde é temporal, idade dependente.

Encerrando a obra, Hermes, especialista na área, em colaboração com Woneska, Gylmara, Karina, Ivo Pita, Miguel Marx, José Lucas, Italla e Abreu, com brilhantismo fecham a obra dissertando sobre o que se tem de mais moderno sobre: **DISTÚRBIOS DE APRENDIZAGEM RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO A ANESTÉSICOS GERAIS EM CRIANÇAS**. Os autores encimados em dados experimentais em cobaias que mostram o efeito neuroapoptótico dos anestésicos gerais, buscam inferir se tal efeito se estende aos humanos, particularmente no tocante a aprendizagem/cognição em crianças quando expostas a anestésicos gerais. E concluem: *“No momento, não é possível afirmar que os danos causados pelos anestésicos em animais, possam ser reproduzidos humanos. No entanto, pela gravidade dos desfechos, a FDA recomenda evitar anestesia e cirurgia em crianças menores de três anos, pelo menos naquelas que não tenham caráter de urgência.”*

Resta-nos parabenizar ao grupo que brilhantemente acaba de deixar rastro. Rastro de qualidade na mais alta concepção da palavra, nos deixando uma mensagem – A perfeição somente é concebida por Deus. Não há nada neste

mundo que em seu curso benéfico não tenha um taco de dano. Os anestésicos gerais não seriam exceção.

Cláudio Gleidiston Lima da Silva¹

¹ Médico pela Universidade Federal do Ceará. Residência Médica em Patologia e Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Ceará, Doutor em Farmacologia Pela Universidade Federal do Ceará. Diretor Técnico do Serviço de Verificação de óbitos de Barbalha. Professor (Phd) Adjunto em Patologia e Bioética no Curso de Medicina da Universidade Federal do Cariri, onde exerce a função de Diretor da Faculdade de Medicina desta Instituição de Ensino Superior. Presidente do Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará - Seccional Cariri.

SUMÁRIO

Capítulo 1 - EFEITOS NEUROTÓXICOS DOS ANESTÉSICOS GERAIS EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....9

Objetivos	16
Método	16
Resultados e discussão	17
Considerações finais.....	22
Referências	23

Capítulo 2 - ANESTÉSICOS GERAIS SÃO NEUROTÓXICOS?.....29

Resumo	29
Abstract.....	31
Introdução	32
Método	35
Resultados	36
Discussão.....	37
Conclusão.....	41
Referencias	41
Apêndices	46

Capítulo 3 - DISTÚRBIOS DE PRENDIZAGEM RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO A ANESTÉSICOS GERAIS EM CRIANÇAS 51

Resumo	51
Abstract.....	53
Introdução	55
Método	58
Resultados	59
Discussão.....	59
Mecanismos de neurotoxicidade	60
Evidências clínicas	61
Conclusão.....	64
Referências	65
Apêndices	69

SOBRE OS AUTORES.....75

CAPÍTULO 1

EFEITOS NEUROTÓXICOS DOS ANESTÉSICOS GERAIS EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

DOI: 10.5281/zenodo.10766746
<https://zenodo.org/records/10766746>

Hermes M. T. Batista²⁻⁶; Soraia Rodrigues Batista³, Ana Luiza Melo⁴, Gislene Farias de Oliveira⁵; Francisco José Bezerra^{6 7}

Anestesia geral é definida como um estado reversível de hipnose, analgesia e relaxamento muscular induzido por drogas. Diversos fármacos apresentam propriedades farmacodinâmicas indutoras de anestesia e atuam através de mecanismos diferentes e ainda não completamente elucidados:^[1]

A prática anestésica tem evoluído significativamente, com o surgimento de novas drogas e técnicas, além do

² Programa de Pós Graduação da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, São Paulo, Brasil.

³ Universidade Vale do Acaraú- Sobral, Ceará – Brasil.

⁴ Governo do Estado da Paraíba – Brasil.

⁵ Universidade Federal do Cariri – Barbalha, Ceará - Brasil.

⁶ Hospital Regional do Cariri – Juazeiro do Norte –Ceará, Brasil.

⁷ Prefeitura Municipal de Crateús – Ceará – Brasil.

desenvolvimento de dispositivos de monitorização, que vem permitindo a realização de procedimentos mais complexos e em pacientes com as mais diversas comorbidades.^[2]

O primeiro relato de anestesia geral em crianças, data de 7 de julho de 1842, e foi realizada por Crawford Williamson Long, que utilizou éter para anestésiar uma criança de 8 anos submetida a amputação do hálux. O Dr Long fez diversas anestésias no estado da Geórgia, onde residia, entretanto não publicou seus resultados. Em 16 de outubro de 1846, uma sexta feira, às 10:15, o Dr William Thomas Green Morton fez a primeira demonstração pública de anestesia geral com sucesso e recebeu os méritos pela descoberta. O argumento para atribuir o crédito ao Dr Morton, foi que ele beneficiou toda a humanidade e o Dr Long, apenas alguns pacientes; entretanto, este teve seu trabalho reconhecido e uma estátua foi erguida em sua homenagem pelo estado da Geórgia.^[3]

Quase dois séculos depois, os mecanismos de ação dos anestésicos gerais ainda não são totalmente compreendidos. Sabe-se que atuam por meio de ligação a receptores GABA_A ou NMDA, em regiões específicas do cérebro. A ligação a receptores $\alpha 2$ -agonistas no locus coeruleus também provoca sedação, entretanto sem atingir um nível profundo de hipnose. Ainda não se sabe como as redes neurais são moduladas para produzir o estado

anestésico. O que existe de concreto atualmente é que diversos fármacos possuem propriedades anestésicas, alguns agindo no receptor GABA inibitório, outros inibindo os receptores excitatórios NMDA e as drogas que atuam junto ao locus coeruleus, nos receptores $\alpha 2$ -agonistas potencializam o efeito dos demais, entretanto não produzem anestesia quando administrados isoladamente.^[4]

Os primeiros anestésicos de uso clínico foram o éter, clorofórmio, óxido nitroso e ciclopropano. Os compostos halogenados tem origem mais recente. O halotano teve seu uso liberado em 1956, o isoflurano em 1981 e o mais recente deles, o desflurano foi introduzido na prática clínica em 1993. Todos muito recentes e do mesmo modo que seus mecanismos de ação não são completamente compreendidos, tampouco são conhecidos todos os seus possíveis efeitos deletérios a longo prazo.^[5]

O preconizado até poucos anos atrás era que a anestesia geral seria um estado de insensibilidade e inconsciência quimicamente induzido, propiciado para a realização de procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos e ao seu final, os indivíduos voltavam ao seu estado prévio, sem nenhum déficit do ponto de vista fisiológico. Recentes estudos em animais de experimentação sugerem a possibilidade de distúrbios da cognição que vão além do perioperatório. Indivíduos nos extremos etários, seriam mais

suscetíveis à exposição aos anestésicos gerais, podendo sofrer neuroapoptose em regiões específicas do cérebro. Esses resultados ainda não podem ser transpostos para o ser humano. Entretanto, estudos clínicos estão em andamento para elucidar essa questão. Alguns ensaios clínicos e alguns estudos de coorte retrospectivo foram ou estão em fase de conclusão.^[6]

O primeiro estudo a avaliar desfechos cognitivos adversos após exposição a anestésicos gerais, data de 1955 e associava a exposição à anestesia em idade avançada a distúrbios de memória, aprendizagem e alterações comportamentais temporárias e, em algumas ocasiões permanentes.^[7,19]

Não há evidências claras relacionando algum fator específico desencadeante destes efeitos neurotóxicos. Conjectura-se uma associação de diversos fatores como: as drogas anestésicas (isoflurano seria mais neurotóxico), a resposta inflamatória ao estresse cirúrgico, duração e tipo de cirurgia, profundidade anestésica, predisposição genética, comorbidades associadas ou algum outro fator externo negligenciado. A partir destes questionamentos, diversos estudos in vitro e in vivo começaram a ser realizados, com resultados ainda conflitantes.^[6,7]

Estudos em animais expostos por curtos períodos a anestésicos inalatórios, seguidos da indução de isquemia, tem sugerido efeito neuroprotetor dessas drogas, efeito chamado de pré-condicionamento. Condição observada apenas em indivíduos com desenvolvimento neural completo. Entretanto, estudos mais recentes, com doses terapêuticas de anestésicos inalatórios e por períodos maiores, tem demonstrado neurotoxicidade, principalmente em extremos etários. Não obstante, nenhum desses achados pode ser transposto para a prática clínica^[8,19]

Os estudos que defendem o pré-condicionamento dos anestésicos inalatórios sugerem que estes atuam diminuindo a taxa metabólica cerebral, reduzindo o consumo de oxigênio e aumentando a liberação de óxido nítrico. Já a neurotoxicidade, ocorre por aumento da apoptose de células neurais, desencadeado pela maior produção de caspases. Mesmo os estudos em cobais são inconclusivos. O questionamento vai além, trazendo controvérsias na indicação do uso de inalatórios durante a captação de órgãos em morte encefálica. Alguns defendem seu uso, principalmente o isoflurano, sugerindo efeito protetor deste através de pré-condicionamento dos órgãos^[9]

Diversos estudos trouxeram resultados preocupantes em relação à segurança dos anestésicos gerais utilizados atualmente. Em animais de experimentação (nematódeos,

ratos, porcos e primatas não-humanos), foi observado distúrbios cognitivos pós operatórios definitivos, principalmente, distúrbios de comportamento, dificuldade no convívio social e distúrbios de aprendizagem. Esta associação é mais intensa após múltiplas exposições, exposição prolongada e períodos de maior desenvolvimento neural. É mais prejudicial quando existe sinaptogênese mais acentuada^[10,11]

O mecanismo implicado na neurotoxicidade dos anestésicos, envolve a indução de apoptose neuronal e inibição da formação de novas sinapses em cérebros em processo de desenvolvimento. A base molecular inicia com disfunção mitocondrial, maior expressão de proteínas pró-apoptóticas, menor expressão de proteínas anti-apoptóticas e elevação na concentração de cálcio livre intracelular, culminando com ativação de caspases 9 e 3. Outro componente chave é a resposta inflamatória desencadeada pela anestesia e cirurgia, com maior liberação de citocinas, TNF- α (fator de necrose tumoral), interleucina-6 e 1 β , beta-amilóide e espécies reativas de oxigênio. ^[12,13,18]

Há evidências de que propofol e isoflurano ativam o receptor de Neurotrofina p75 responsável pela regulação dos fatores de crescimento do nervo (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fatores neurotróficos(NT-3,

NT-4 e NT-5), fundamentais na manutenção da plasticidade neuronal e na integridade do citoesqueleto^{.[14,15]}

Esses achados, entretanto não podem ser extrapolados para humanos pois diversos fatores contribuem como confundidores. Entre eles estão a ampla variação da janela de vulnerabilidade entre as espécies e o longo tempo de exposição aos anestésicos em alguns estudos. Além disso, existe dificuldade em animais de correlacionar os achados imunohistológicos com alterações comportamentais ou déficits de aprendizagem específicos^{.[16]}

Os estudos existentes envolvendo seres humanos são coortes retrospectivos, com limitações inerentes ao desenho e não apresentam homogeneidade quanto ao desfecho investigado. Alguns baseiam-se em entrevistas com pais ou professores, outros utilizam pesquisa em base de dados, buscando patologias cadastradas na Classificação Internacional de Doenças, ou testes de linguagem ou Q.I.(Quociente de Inteligência), tornando difícil uma comparação entre eles. A grande maioria não traz dados concisos sobre a droga anestésica utilizada, nem a duração da exposição. Os coortes datam da década de 90, época em que era comum o uso de halotano e óxido nitroso, atualmente fora do armamentário terapêutico^{.[17,20,29]}

A maioria dos estudos aponta associação direta entre exposição a anestésicos e distúrbios da linguagem, raciocínio abstrato ou comportamento. Apesar de limitados e contraditórios, os resultados desses estudos não devem ser ignorados.^[21]

Objetivos

Descrever os achados mais relevantes da literatura dos últimos 5 anos que enfoquem os efeitos neurotóxicos dos anestésicos gerais em animais de experimentação (Capítulo 2) e descrever os achados em humanos e sua aplicabilidade na prática clínica e perspectivas futuras (capítulo 3).

Método

Foi realizada busca na base de dados PubMed e Google acadêmico, utilizando os unitermos "*neurotoxicity*" e "*general anesthetics*", com foco específico para artigos publicados nos últimos 5 anos e baseados em estudos em animais de experimentação e células tronco para a realização da revisão do artigo do Capítulo 2.

De modo independente, foi realizada busca no PubMed utilizando os unitermos "*general anesthetics*", "*neurotoxicity*", "*children*", "*young child*" e "*pediatric*", com filtro para artigos publicados nos últimos 5 anos e baseados em estudos clínicos em crianças humanas para o artigo do capítulo 3.

Resultados e discussão

A busca inicial na base de dados PubMed, utilizando os unitermos "*neurotoxicity*" e "*general anesthetics*", resultou em 77 artigos. Destes, 51 se enquadraram nos critérios de inclusão e foram avaliados por 2 pesquisadores individualmente e colocados em discussão em seguida.

Há evidências significativas de neurotoxicidade induzida por anestésicos gerais em animais experimentais recém-natos, resultando em déficits cognitivos tardios e permanentes. Esse efeito foi associado a múltiplas exposições, duração do período de exposição e associação de drogas. Entretanto, alguns estudos observaram distúrbios cognitivos após uma única exposição a anestésicos^[21]

Praticamente todos os anestésicos foram implicados quando administrados em indivíduos em fases onde existe desenvolvimento neural e sinaptogênese, com exceção de

alguns adjuvantes como os $\alpha 2$ -agonistas.^[21-24] Alguns estudos sugerem que a dexmedetomidina, administrada como medicação pré-anestésica, possui efeito neuroprotetor, atenuando a neurotoxicidade induzida por propofol e isoflurano.^[25-27]

O mecanismo através do qual os anestésicos desencadeiam seus efeitos neurotóxicos envolve indução da apoptose, que inicia com o aumento da condutância dos canais de cálcio, com elevação da concentração intracelular deste, produção de espécies reativas de oxigênio e liberação de citocromo c no citosol, culminando com a indução na formação de caspases, diminuição na expressão de proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2) e maior expressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax), induzindo aceleração na morte celular programada.^[5,28-33]

Anestesia e cirurgia induzem por si só a liberação de citocinas, principalmente IL-1 β e IL-6, além do fator de necrose tumoral)TNF- α , desencadeando um estado pró-inflamatório que contribui para os distúrbios cognitivos pós-operatórios. Lidocaína administrada por via sistêmica possui propriedades anti-inflamatórias e pode vir a ser um adjuvante para atenuar esses efeitos deletérios.^[32,33]

Outro mecanismo implicado na neurotoxicidade é a disfunção na regulação da produção e liberação de

neurotrofinas. Fator neurotrófico derivado do cérebro(BDNF) modula, pelo menos em parte, a cascata apoptótica. Atua em 2 tipos de receptores, o Trk, expresso em condições normais e que promove homeostase adequada e sinaptogênese e o receptor P75^{NTR} que apresenta maior especificidade de ligação com o precursor do BDNF(pró-BDNF). Foi demonstrado in vitro que isoflurano diminui a conversão de pró-BDNF em BDNF. Consequentemente, ocorre acúmulo de pró-BDNF nas fendas sinápticas , com maior ligação aos receptores P75^{NTR}, o que leva a ativação de caspase-3, diminuição na formação de dendritos e apoptose. A inibição da formação de BDNF pelos anestésicos(principalmente isoflurano e propofol), também age indiretamente no citoesqueleto da célula neural, promovendo a desestabilização da actina, um de seus componentes estruturais, e diminuindo sua sobrevivência. [12,14]

A ativação do receptor GABA em neurônios imaturos culmina no aumento da condutância ao cálcio através das membranas celulares. O maior influxo do cálcio provoca distúrbio mitocondrial causando disfunção neuronal e morte celular^[7,34,35]

O resultado desses estudos gerou dúvidas e preocupações com relação a segurança da administração de anestesia geral em crianças em fase de desenvolvimento e na condução de gestantes durante o parto e nas intercorrências

cirúrgicas durante a gravidez. Algumas perguntas foram respondidas, entretanto, a maioria ainda está por ser elucidada.

O segundo artigo iniciou com busca na base de dados PubMed utilizando os unitermos "*general anesthetics*", "*neurotoxicity*", "*children*", "*young child*" e "*pediatric*", tendo como critério de inclusão, artigos dos últimos 5 anos, em língua inglesa e relacionados a exposição aos anestésicos em crianças humanas. Foram encontrados 108 artigos. Todos foram analisados por dois pesquisadores individualmente. Foram excluídos os artigos que tratavam de estudos em animais de experimentação ou que focassem em efeitos colaterais de outras substâncias sobre o sistema nervoso central, como o álcool, o que resultou em um total de 27 artigos.

Diversos estudos epidemiológicos tem implicado a exposição à anestésicos gerais em fases precoces da vida, como responsável por uma maior incidência de distúrbios de aprendizagem. Esse efeito era mais evidente após várias exposições^[37] Outros estudos não encontraram diferenças significativas^[38]

Um coorte retrospectivo realizado na Clínica Mayo examinou a presença de distúrbios de aprendizagem em crianças submetidas a cirurgia antes de completar 4 anos. Encontrou maior presença de distúrbios de aprendizagem em

crianças que receberam 2 ou mais procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral, quando comparados ao grupo que não sofreu nenhuma intervenção. ^[22]

Bartels utilizando registro de dados de gêmeos univitelinos da Holanda, onde 1 tinha sido submetido a cirurgia e o outro não recebeu intervenção, não encontrou diferença em termos de performance cognitiva entre os dois grupos.^[22]

DiMaggio avaliou indivíduos submetidos a 1 único procedimento cirúrgico antes da idade de 3 anos e encontrou déficits na linguagem e cognição nas crianças expostas, quando submetidas a avaliação aos 10 anos.^[39,40] Wilder avaliou os registros médicos de amostra constituída por pré-escolares nascidos no Condado de Olmsted, Minnesota, nascidas entre 1976 e 1982, e dividiu em 3 grupos: não expostos à anestésicos gerais antes dos 3 anos, 1 exposição e 2 ou mais exposições. Seu estudo avaliou se a exposição a anestésicos gerais para a interrupção da gestação poderia levar ao desenvolvimento de distúrbios cognitivos ou de aprendizagem e não encontrou associação. Entretanto, concluiu que a realização de 2 ou mais procedimentos sob anestesia geral ou procedimentos com duração superior a 120 min, em crianças com menos de 4 anos de idade, tinha forte correlação com distúrbios de aprendizagem.^[42]

Considerações finais

Os estudos em animais de experimentação sugerem que neuroapoptose é o principal mecanismo desencadeante de neurotoxicidade por anestésicos gerais e concluem por uma associação direta com algumas variáveis em especial: dose do anestésico, tempo de exposição e quantidade de exposições^[5], tipo de receptor de ligação da droga utilizada^[5,11], uso de um tipo de anestésico ou associação de drogas^[5] e principalmente, estágio de desenvolvimento do cérebro no momento da exposição^[5,11,41]

Entretanto, apesar das fortes evidências encontradas, esses achados não podem ser transpostos para a espécie humana, necessitando de novos estudos experimentais e clínicos para uma conclusão mais concreta.

Os questionamentos surgidos frente aos resultados desses estudos, levaram a conclusão de que não há evidências suficientes para afirmar que os anestésicos gerais são neurotóxicos e tem o potencial de desencadear distúrbios de aprendizagem e comportamento em crianças. Entretanto, diante da importância do tema e da população suscetível composta por milhões de crianças que recebem anestesia todos os anos, o FDA(*Fundo and Drug Administration*) iniciou uma parceria com o IARS(*International Anesthesia Research*

Society), criando a SmartToots no intuito de angariar fundos para financiar e desenvolver pesquisas que possam trazer respostas a essa preocupante questão. ^[46]

Referências

- [1] Hudson AE, Hemmings Jr HC. **Are anaesthetics toxic to the brain?** British J of Anaesth. 2011;107(1):30-7
- [2] Chiao S, Zuo Z. **A double-Edge Sword: Volatile Anesthetic Effects on the Neonatal Brain.** Brain Sci. 2014;4:273-94
- [3] Viana JT. **Tratado de Anestesiologia, SAESP.** 7 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2011;(1)3-13
- [4] Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. **General Anesthetic Actions on GABA_A Receptors.** Current Neuropharmacology, 2010.8:2-9
- [5] Bai X, Twaroski D, Bosnjak ZJ. **Modeling anesthetic developmental neurotoxicity using human stem cells.** Semin Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2013;17(4)
- [6] Davidson AJ. **Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance.** Pediatric Anesth. 2010;21:716-21
- [7] Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, Fiskum G, Giffard RG, Herold KF, Loepke AW, Ma D, Orser BA, Planel E, Slikker Jr W, Soriano SG, Stratman G, Vutskits L, Xie Z and Hemmings Jr. HC. **Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar.** British J of Anaesth. 2013;11(2):143-51

- [8] Zuo Z. **Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic?** Medical Gas Research. 2012;2:10-8
- [9] Boutin C, Vachiéry-Lahaye F, Alonso S, Louart G, Bouju A, Lazarovici S, Perrigault PF, Capdevila X, Jaber S, Colson P, Jonquet O, Ripart J, Lefrant JY, Muller L. **Anaesthetic management of brain-dead for organ donation: impact on delayed graft function after kidney transplantation.** Ann Fr Anesth Reanim. 2012 ;31(5):427-36
- [10] Brambrink AM, Orfanakis A, Kirsch JR. **Anesthetic Neurotoxicity.** Anesth. Clin. 2012;30:207-28
- [11] Hofacer RD, Deng M, Ward CG, Joseph B, Hughes EA, Jiang C, Danzer SC, Loepke AW. **Cell Age-Specific Vulnerability of Neurons to Anesthetic Toxicity.** Annals of Neurology. 2013.
- [12] Lei X, Guo Q, Zhang J. **Mechanistic Insights into Neurotoxicity Induced by Anesthetics in the Developing Brain.** Int. J. Mol. Sci. 2012;13:6772-99
- [13] Wei H. **The Role of Calcium Dysregulation in Anesthetic-Mediated Neurotoxicity.** Anesth Analg. 2011;113(5):972-4
- [14] Pearn ML, Hu Y, Niesman IR, Patel HH, Drummond JC, Roth DM, Akassoglou K, Patel PM, Head BP. **Propofol Neurotoxicity is Mediated by p75 Neurotrophin Receptor Activation.** Anesthesiology . 2012;116(2):352-61
- [15] Reddy SV. **Effect of general anesthetics on the developing brain.** J Anaesth. Clin Pharmacol. 2012;28(1):6-10
- [16] Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. **Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update.** British J. of Anaesth. 2013;110(s1):i53-i72

- [17] Lin EP, Soriano SG, Loepke AW. **Anesthetic Neurotoxicity.** *Anesthesiology Clin.* 2014;32:133-55
- [18] Wei H, Inan S. **Dual effects of neuroprotection and neurotoxicity by general anesthetics: role of intracellular calcium homeostasis.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;2;47:156-61.
5.
- [19] Bittner EA. **Brief review: Anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease.** *Can J Anaesth.* 2011;58(2):216-23
- [20] Deng M, Hofacer RD, Jiang C, Joseph B, Hughes EA, Jia B, Danzer SC, Loepke AW. **Brain regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions.** *British J. of Anaesth.* 2014;15
- [21] Stratmann G. Neurotoxicity of Anesthetic Drugs in the Developing Brain. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1170-9
- [22] Ward CG, Loepke AW. **Anesthetics and sedatives: Toxic or protective for the developing brain?** *Pharmacol. Res.* 2012;65:271-4
- [23] Bai X, Yan Y, Canfield S, Muravyeva MY, Kikuchi C. **Ketamine Enhances Human Neural Stem Cell Proliferation and Induces Neuronal Apoptosis Via Reactive Oxygen Species-Mediated Mitochondrial Pathway.** *Anesth Analg.* 2013; 116(4):869-80
- [24] Zhu C, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, Huang Z, Li H, Kuhn HG, Blomgren K. **Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents.** *J. of Cereb. Blood Flow Met.* 2010; 30:1017-30

[25] Li J, Xiong M, Nadavaluru PR, Zuo W, Ye JH, Eloy JD, Bekker A. **Dexmedetomidine attenuates Neurotoxicity Induced by Prenatal Propofol Exposure.** J Neurosurg Anesthesiol. 2015;

[26] Ma D, Rajakumaraswamy N, Maze M. **α 2-Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection?** British Med Bul. 2005;71:77-92

[27] Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. **α 2-Adrenoceptor agonists Are Neuroprotective in a Rat Model of Optic Nerve Degeneration.** Invest. Ophthalmol Vis Sci. 1999;40(1):65-73

[28] Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, Baxter MG. **Long-term Effects of Single or Multiple Neonatal Sevoflurane Exposures on Rat Hippocampal Ultrastructure.** Anesthesiology. 2015;122(1):87-95

[29] Istaphanous GK, Ward CG, Loepke AW. **The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns.** Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010;24(3):433-49

[30] Bartkowska-Śniatkowska A, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Bienert A. **Do we really know the pharmacodynamics of anaesthetics used in newborns, infants and children? A review of the experimental and clinical data on neurodegeneration.** Anesthesiol. Int. Ther. 2014;46(2):1001-8

[31] Ikonomidou C, Vosh F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovskaya V, Turski L, Olney JW. **Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain.** Science. 1999;283:70-4

- [32] Yan J, Jiang H. **Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain.** J Neurosurg Anesthesiol. 2014;26(2):155-60
- [33] Lin D, Cao L, Wang Z, Li J, Washington JM, Zuo Z. **Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats.** Behavioural Brain Res. 2012;228:319-27
- [34] Lin D, Feng C, Cao M, Zuo Z. **Volatile Anesthetics May Not Induce Significant Toxicity to Human Neuron-Like Cells.** Anesth Analg. 2011;112(5):1194-8
- [35] Ashraf QM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. **Mechanisms of Expression of Apoptotic Protease Activating Factor-1(Apaf-1) in Nuclear, Mitochondrial and Cytosolic Fractions of the Cerebral Cortex of Newborn Piglets.** Neurosci Lett. 2007;41(3):253-8
- [36] Sinner B, Friedrich O, Zink W, Zausig Y, Graf BM. **The toxic effects of s(+)-ketamine on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca²⁺ oscillations.** Anesth Analg. 2011; 113 (5):1161-9
- [37] Sprung J, Flick RP, Katusic SK et al. **Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia.** Mayo Clin Proc. 2012;87:120-9
- [38] Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. **Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship.** Twin Res Hum Genet. 2009;12:246-53
- [39] Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al. **Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia.** Pediatrics. 2012;117:494-503
- [40] Lei SY, Hache M, Lospke AW. **Clinical Research Into Anesthetic Neurotoxicity: Does Anesthesia Cause**

Neurological Abnormalities in Humans? J Neurosurg Anesthesiol. 2014;26(4):349-57

[41] Lee JH, Zhang J, Wei L, Yu SP. **Neurodevelopmental implications of the general anesthesia in neonate and infants.** Exp Neurol. 2015.

[42] Gleich SJ, Flick R, Hu Danqing, Zaccariello MJ, Collingan RC, Katusic SK, Schoeder DR, Hanson A, Buenvenida S, Wilder , Voigt RG, Paule MG, Chelonis JJ, Warner DO. **Neurodevelopment of children exposed to anesthesia: Design of the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study.** Contemporary Clin Trials. 2015;41:45-54

[43] Davis N, Lee M, Lin AY, Lynch L, Monteleone M, Falzon L, Ispahany N, Lei S. Postoperative Cognitive Function Following General Versus Regional Anesthesia: A Systematic Review. J. Neurosurg Anesthesiol. 2014;26(4):369-376

[44] Olney JW, Young C, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Ikonomidou C. Do pediatric drugs cause developing neurons to commit suicide? TRENDS in Pharmacological Sciences 2004;25(3):135-9

[45] Zhou X, Song F, He W, Yang X, Zhou Z, Feng X, Zhou L. Neonatal exposure to sevoflurane causes apoptosis and reduces nNOS protein expression in rat hippocampus. Molecular Med Reports , 2012;6: 543-546

[46] Ramsay JG, Roizen M. **SmartTots: a public-private partnership between the United States Food and Drug Administration (FDA) and the International Anesthesia Research Society (IARS).** Pediatric Anesthesia 2012;22:969-72.

CAPÍTULO 2

ANESTÉSICOS GERAIS SÃO NEUROTÓXICOS?

Hermes M. T. Batista⁸; Gylmara B. de Menezes Silveira⁹, Leonardo A. Sampaio⁹, Márcio Fernando G. Araújo⁹, Naidhia A. S. Ferreira⁸, Italla M. P. Bezerra⁸, Maria M. M. Rolim¹⁰, Vitor E. Valenti¹¹, Breno S. Benevides⁹, Luiz C. de Abreu⁸

Resumo

A anestesia geral vem sendo amplamente usada em todo o mundo desde a primeira demonstração pública com éter em 1846. Até pouco mais de uma década, acreditava-se que o estado anestésico se limitava ao período de exposição. Estudos em ratos, porcos e macacos rhesus tem demonstrado que praticamente todos os anestésicos gerais aceleram o processo de apoptose em neurônios, oligodendrócitos e células da glia. Objetivo: Analisar

⁸ Programa de Pós Graduação da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, São Paulo, Brasil.

⁹ Hospital Regional do Cariri – Juazeiro do Norte –Ceará, Brasil..

¹⁰ Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – Ceará – Brasil.

¹¹ FFC/UNESP Marília. São Paulo, Brasil.

a relação entre anestésicos gerais e seu papel como desencadeador de neuroapoptose em animais de experimentação. Método: Foi realizada pesquisa no Pubmed e Google Acadêmico, usando os unitermos "*neurotoxicity*" e "*general anesthetics*" publicados nos últimos 5 anos. Após avaliação dos abstracts, foram selecionados 77 artigos, que foram lidos na íntegra por 2 pesquisadores independentes. Todos os autores reuniram-se para discutir os aspectos mais relevantes. Resultados: todos anestésicos gerais, sejam inalatórios ou venosos, aumentam a neuroapoptose, principalmente na fase gestacional e neonatal em ratos, porcos, e primatas não humanos. Os neurônios e oligodendrócitos mais afetados são os que ainda possuem capacidade de neurogênese e sinaptogênese. Comumente ocasionam distúrbios de aprendizagem e comportamentais, além de déficit de memória de caráter permanente. Conclusão: anestésicos gerais são neurotóxicos a diversas espécies de mamíferos e aceleram o processo da neuroapoptose. Esse efeito deletério acomete áreas cerebrais específicas e em períodos em que os neurônios estão em desenvolvimento. Exceção ao giro denteado e bulbo olfatório, que sofrem apoptose mesmo na idade adulta, porém em menor intensidade.

Palavras-chave: neurotoxicidade, anestésicos gerais, caspase-3, neurogênese

Abstract

General anesthesia has been widely used throughout the world since the first public demonstration with ether in 1846. Up until about a decade ago, it was believed that the anesthetic state was limited to the exposure period. Studies in rats, pigs and rhesus monkeys have shown that almost all general anesthetics accelerate the process of apoptosis in neurons and glial cells oligodendróitos. Method: A survey was conducted in PubMed and Google Scholar, using the key words "neurotoxicity" and "general anesthetics" published in última five years. After evaluating the abstracts, we selected 77 articles were read in full by two independent researchers. All authors met to discuss the most relevant aspects. Objective: To examine whether the existing data in the literature, show that general anesthetics induce neuroapoptose and their mechanisms of action, and try to identify studies that suggest neuroprotective strategies. Results: all general anesthetics are inhaled or intravenous, neuroapoptose trigger increased, especially in pregnancy and neonatal stage in rats, pigs, and nonhuman primates. Neurons and oligodendrocytes most affected are those who still have the ability to neurogenesis and synaptogenesis. Commonly cause learning and behavioral disturbances, and permanent memory deficit. Conclusion: General anesthetics are neurotoxic to several species of mammals and accelerate the process of neuroapoptose. This deleterious effect affects specific

brain areas and periods in which the neurons are in development. Exception to the dentate gyrus and olfactory bulb, suffering apoptosis even in adulthood, but at a lower intensity.

Keyword: neurotoxicity, general anesthetics, caspase-3, neurogenesis

Introdução

Apesar de um século e meio após a descoberta das propriedades anestésicas do éter, seu mecanismo de ação permanece uma incógnita. Contudo, seu benefício é tamanho, uma vez que todos os dias milhões de procedimentos são realizados sob anestesia geral, sendo esta considerada uma das dez principais descobertas da humanidade.

Mesmo após todo esse tempo e com os avanços da ciência o conhecimento sobre seus mecanismos de ação relaciona-se à ligação dos receptores inibitórios GABA, potencializando sua ação e ao receptor excitatório NMDA, inibindo-o. Entretanto, os mecanismos de ação dessas drogas nas redes neurais e as áreas do cérebro implicadas no

mecanismo da consciência e da anestesia, ainda não estão claros[1].

Deste modo, como os mecanismos de ação dos anestésicos gerais são pouco compreendidos, muito existe a desvendar sobre seus efeitos colaterais. Diversos estudos em animais sugerem déficit permanente no aprendizado e distúrbios de memória na prole de cobaias que receberam propofol ou isoflurano no período gestacional ^[10].

Exames microbiológicos e por imunofluorescência mostraram aumento dos níveis de caspase-3 no cérebro fetal e redução nos níveis de sinaptofisina, indicadores do aumento da apoptose (morte celular programada), quando comparadas a cobaias não expostas ao propofol^[2].

Essa neurotoxicidade foi atribuída inerentemente a animais durante vida fetal e neonatal, onde os processos de neurogênese ainda estão em desenvolvimento. Entretanto, estudos mostram aumento da apoptose neural também em cobaias jovens, adultas e idosas ³. Em animais em fase mais avançada de desenvolvimento, a acentuação da neuroapoptose ocorre apenas em regiões específicas do cérebro e em intensidade bem menor^[12].

Diversos trabalhos em animais, analisando cortes cerebrais de diversas regiões e utilizando imunohistoquímica tem evidenciado aumento de apoptose induzida por anestésicos gerais em concentrações utilizadas na prática médica diária. A morte celular por apoptose induzida por anestésicos aumenta de modo paralelo a concentração do anestésico e tempo de exposição, além de ser mais intensa com cetamina e isoflurano ^[13,26].

Neurônios em fases iniciais de desenvolvimento são mais suscetíveis, e o fenômeno apresenta uma janela de vulnerabilidade por região cerebral. No período fetal, o córtex e o caudoputamen são mais suscetíveis. No entanto, a região de maior sensibilidade à neuroapoptose é o giro denteado, no período neonatal. Esta região é responsável pelo aprendizado, memória e pelo desenvolvimento comportamental, sofrendo sinaptogênese até a vida adulta ^[8-10].

Deste modo, embora os anestésicos gerais sejam utilizados em vários procedimentos na clínica-médica, os efeitos neurotóxicos ainda são pouco conhecidos, sendo necessária maior investigação para que possam ser minimizados e, por fim, causem menos complicações possíveis.

Assim, o objetivo desse artigo é analisar a relação entre anestésicos gerais e seus efeitos como desencadeadores de neuroapoptose em animais de experimentação.

Método

Trata-se de revisão sistemática elaborada a partir das seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão; estabelecimento da seleção da amostra a partir de critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e; a apresentação da revisão.

Para nortear a revisão, formulou-se o seguinte questionamento: Como estão sendo investigados os efeitos neurotóxicos dos anestésicos gerais?

Para seleção dos artigos foi realizada uma busca nas bases de dados: Pubmed/Medline, considerando os artigos publicados nos últimos cinco anos e no idioma inglês. A busca foi realizada por meio dos unitermos "Anesthetic Neurotoxicity", sendo encontrados um total de 217 artigos no PubMed (tabela 2).

Foram excluídos os que citavam toxicidade de anestésicos locais ou tratavam de toxicidade por outras substâncias como álcool e cocaína, assim como, os estudos realizados em humanos. Restaram 77 referências, que foram analisadas por dois autores independentes, que encontraram 27 artigos relevantes, sendo os resultados compilados e discutidos em seguida com todos os outros autores.

Resultados

A maioria dos estudos evidencia aumento significativo das caspases 9 e 3, principais marcadores da apoptose celular, e associa o desencadeamento da cascata que culmina na morte celular ao estímulo dos anestésicos no receptor GABA, na membrana celular e nos receptores de inositol trifosfato e rianodina localizados no retículo endoplasmático. Esta elevação dos níveis do cálcio intracelular estimulam a liberação de mais cálcio pela mitocôndria, que estimula o citocromo C, e este inicia a formação de caspases.

Os estudos analisados mostram que em cobaias (ratos, porcos e macacos rhesus), há um aumento na apoptose de células neurais em fetos e recém-nascidos. Além disso, observaram aumento da apoptose em espécimes jovens e

adultos em algumas regiões que mantêm neurogênese nessa faixa etária, porém em um ritmo mais lento ^[10].

Isoflurano, propofol, sevoflurano, halotano, desflurano, óxido nitroso e principalmente cetamina já foram implicados em aumento da apoptose em cobais recém-nascidas e jovens. Entretanto, os alfa-2 agonistas dexmedetomidina e clonidina não mostraram efeito neurotóxico. Um estudo demonstrou que a clonidina, quando administrada pré-operatoriamente, inibia a neuroapoptose em ratos neonatais que receberam cetamina ^[5].

Discussão

Neuroapoptose é um processo fisiológico de morte celular programada e tem como função eliminar neurônios defeituosos. Na última década, diversos trabalhos trataram dos efeitos benéficos e prejudiciais dos anestésicos nos neurônios e oligodendrócitos. A busca pelos mecanismos de ação que permitiam neuroproteção e neurotoxicidade provocadas por estas substâncias persiste até os dias atuais ^[11].

Os alvos em potencial são os receptores GABA_A e os receptores NMDA, não deixando de lado os promissores α 2-agonistas pré-sinápticos representados pela clonidina e

dexmedetomidina. Estes atuam em receptores noradrenérgicos no locus ceruleus, local de ação no cérebro totalmente diverso das outras classes anestésicas e que regula o estado vigília e sono. Além de agir na via da transmissão da dor, via sistema medular colinérgico e exclusivamente quando administrado por via intratecal^[11].

Praticamente todos os anestésicos gerais, sejam inalatórios ou venosos são implicados em maior ou menor grau na indução da apoptose, com exceção dos $\alpha 2$ -agonistas (dexmedetomidina e clonidina)^[9]. O fenômeno está relacionado a dose, tempo e número de exposições, além do tipo de anestésico. Isoflurano e cetamina estão associados a lesões mais importantes^[14].

Um dos mecanismos mais prováveis decorre da ativação de canais de cálcio voltagem dependente, permitindo a entrada desse íon no citosol. O aumento de cálcio no interior da célula provoca liberação de mais cálcio dos seus estoques na mitocôndria. No retículo endoplasmático, o isoflurano ativa diretamente a abertura dos canais de rianodina e de inositol trifosfato, elevando ainda mais os níveis de cálcio no citosol, desencadeando a formação de uma enzima chamada calpain e citocromo C, estimulando a produção de caspases 3 e 9, os principais mediadores da apoptose celular^[8,21].(Figura 2)

Previamente, estes distúrbios na cognição, que acometem principalmente os extremos etários, eram considerados temporários e reversíveis. Em animais de laboratório está bem demonstrado que a exposição a anestésicos gerais no período neonatal acarreta distúrbios comportamentais e déficit de aprendizagem que persistem até a adolescência e idade adulta ^[12,13,17].

A neuroapoptose é mais significativa em células com maior atividade neurogênica. Esta ocorre em tempos diferentes em cada região cerebral. No córtex , tálamo, caudoputamen e hipocampo o pico de desenvolvimento é no período neonatal e foi observado presença significativamente maior de caspase 3 (principal marcador de morte celular por apoptose) nessas regiões, em ratos jovens, cujas mães receberam isoflurano, em comparação ao grupo onde não houve exposição ao anestésico^[15].

Creeley estudou os efeitos da exposição do cérebro neonatal em macacos rhesus ao propofol e ao isoflurano, medindo o grau de apoptose em neurônios e oligodendrócitos. Encontrou esparsas áreas de apoptose no grupo que não recebeu nenhuma das drogas, normal nessa faixa de idade. No grupo que recebeu isoflurano, observou áreas com apoptose densamente concentradas, principalmente nas camadas corticais II e V. O grupo do propofol desenvolveu degeneração com padrão laminar de

menor magnitude, porém nas mesmas áreas acometidas pelo isoflurano ^[20].

Nem todas as áreas do cérebro são suscetíveis à neuroapoptose provocada pelos anestésicos. Existem janelas de vulnerabilidade, que variam em cada região e estágio de desenvolvimento dos neurônios ^[16] (figura 1).

Várias estratégias vem sendo utilizadas, ainda em pesquisa laboratorial na tentativa de encontrar uma solução para este que pode ser um grave efeito colateral dos anestésicos gerais. Pontén, em um estudo com ratos, concluiu que a administração de clonidina como medicação pré-anestésica aboliu a neuroapoptose provocada pela cetamina ^[5]. Dado promissor e que precisa de mais estudos.

A maioria dos estudos avaliados, focaram na neurotoxicidade do isoflurano, cetamina e propofol. Alguns avaliaram mais de um anestésico ao mesmo tempo e observaram maior déficit de aprendizagem e memória espacial com o isoflurano. Maior incidência de distúrbios comportamentais com cetamina e déficits de aprendizagem, memória, atenção e atividade motora espontânea com o uso de óxido nitroso, conforme se observa na tabela 1.

Conclusão

Os estudos citados apontam claramente para um aumento na densidade de neuroapoptose em animais de experimentação em fases iniciais de sua vida.

Halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, óxido nitroso, xenon, propofol e cetamina foram implicados como desencadeadores de neuroapoptose. Os estudos mostraram que cetamina e isoflurano possuem um maior potencial para induzir a morte de células neuronais.

A administração de clonidina elimina a neuroapoptose em ratos que receberam cetamina, sugerindo uma possível estratégia protetora.

Esses dados não podem ser transpostos para organismos humanos.

Referências

- [1]. Hashemi M; Hutt A; Steigh J. **Anesthetic action on extra-synaptic receptors: effects in neural population models os EEG activity.** Front. Syst. Neurosci. 2014; 8:232.
- [2]. Xiong M; Li J; Alhashem HM; Tilak V; Patel A; Pisklakov S; Siegel A; Ye JH and Bekker A. **Propofol exposure in pregnant**

rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring. Brain Sci. 2014, 4 356-375.

[3]. Hudson AE and Hemmings Jr HC. **Are anaesthetics toxic to the brain?** Brits J of Anaest 2011; 107 (1):30-7

[4]. Thomas J; Crosby G; Drummond JC; and Todd M. **Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay.** Anesth Analg ,2011(5) 969-71

[5]. Pontén E, Viberg H, Gordh T, Eriksson P, Fredriksson A. **Clonidine abolishes the adverse effects on apoptosis and behaviour after neonatal ketamine exposure in mice.** Acta Anaesth Scand . 2012;56(8):1058-65

[6]. Nunes RR. Duval Neto GF; de Alencar JCG; Franco SB; de Andrade NQ; Dumaresq DMH; Cavalcante SL. **Anestésicos, Precondicionamento e Proteção cerebral.** Rev Bras Anesthesiol. 2013;63(1):119-138

[7]. Sanders RD; Ma D; Maze M - **Anesthesia induced neuroprotection.** Best Pract Research Clin. Anesthesiology, 2005;19:461-74

[8]. Wei H. **The Role of Calcium Dysregulation in Anesthetic-Mediated Neurotoxicity.** Anesth Analg. 2011 November;113(5):972-4

[9]. Bai X , Bosnjak ZJ. **Emerging Model in Anesthetic Developmental Neurotoxicity: Human Stem Cells.** Int J. Clin Anesthesiol .2013;1:1002

- [10]. Hofacer RD, Deng M, Ward CG, Joseph B, Hughes EA, Jiang C, Danzer SC, Loepke AW. **Cell Age-Specific Vulnerability of Neurons to Anesthetic Toxicity.** *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):695-704
- [11]. Karmarkar SW, Bottum KM, and Tischkau. **Considerations for the use of Anesthetics in Neurotoxicity Studies.** *Comp Med.* 2010 Aug;60(4):256-62.
- [12]. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF. **Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits.** *J Neurosci.* 2003;23:876-82
- [13]. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. **Neonatal exposure to a combination of n-methyl-d-aspartate and γ -aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits.** *Anesthesiology.* 2007; 107:427-36
- [14]. Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Salvadori S, Calo G, Hirota K. **The Effects of Neuropeptide S on general Anesthesia in Rats**
- [15]. Deng M, Hofacer RD, Jiang C, Joseph B, Hughes EA, Jia B, Danzer SC, Loepke AW. **Brain regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions.** *Br J Anaesth.* 2014 Sep;113(3):443-51.

[16]. Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, Fiskum G, Giffard RG, Herold KF, Loepke AW, Ma D, Orser BA, Planel E, Slikker Jr W, Soriano SG, Stratmann G, Vutsits L, Xie Z, Hemmings Jr HC. **Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar.** Brit. J of Anaesth. 2013; 111 (2): 143-51

[17]. Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, Baxter MG. **Long-term Effects of Single or multiple neonatal sevoflurane exposures on Rat hippocampal ultrastructure.** Anesthesiology 2015;122(1):87-95

[18]. Lent R. **Cem bilhões de neurônios?: conceitos fundamentais de neurociência.** - 2. ed - São Paulo: Editora Atheneu, 2010 (2):34-72

[19]. Pearn ML, Hu Y, Niesman IR, Patel HH, Drummond JC, Roth DM, Akassoglou K, Patel PM, Head BP. **Propofol Neurotoxicity is Mediate by p75 Neurotrophin Receptor Activation.** Anesthesiology. 2012; 116(2):352-61

[20]. Creeley C, Dikranian K, Dissen G, Martin L, Olney J, Brambrink A. **Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain.** Brit. J of Anaest. 2013; 110 (s1):i29-i38

[21]. Jevtovic-Todorovic V, Boscolo A, Sancgez V, Lunardi N. **Anesthesia-induced developmental neurodegeneration: the role of neuronal organelles.** Frontiers in Neur. 2012; 141(3):

- [22]. Brambrink AM, Orfanakis A, Kirsch JR. **Anesthetic Neurotoxicity.** *Anesthesiology Clin* 2012;30 : 207-28
- [23]. Wilder RT, Flick RP, Sprung J. **Early Exposure to Anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort.** *Anesthesiology* 2009;110:796-804
- [24]. Lin EP, Soriano SG, Loepke AW. **Anesthetic Neurotoxicity.** *Anesthesiology Clin* 2014;32:133-55
- [25]. Sanders RD, Xu J, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, Hossain M, Ma D, Maze M. **Dexmedetomidine Attenuates Isoflurano-induced Neurocognitive Impairment in Neonatal Rats.** *Anesthesiology* 2009;110:1077-85
- [26]. Sinner B, Friedrich O, Zink W, Zausig Y, Graf BM. **The toxic effects of s(+)Ketamine on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca^{++} oscillations.** *Anest Analg* 2011;113 (5):1161-69
- [27]. Murphy K, Baxter MG. **Long-term effects of neonatal single or multiple isoflurane exposures on spatial memory in rats.** *Front Neurol.* 2013 Jul 8;(4):87

Apêndices

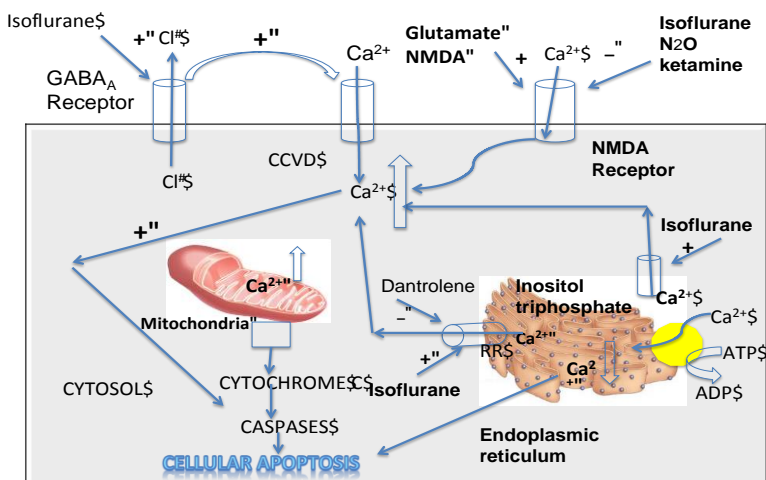


Figura 1: Mecanismo proposto de neuroapoptose em neurônios imaturos desencadeada por anestésicos gerais. O isoflurano ativa canais de receptores GABA na membrana citoplasmática, bem como receptores de rianodina e trifosfato de inositol no retículo endoplasmático. Isto aumenta o influxo intracelular de cálcio e estimula a liberação de suas reservas de origem mitocondrial, o que provoca a liberação de citocromo c e a ativação da caspase 9 e 3, resultando em apoptose neuronal. Adaptado de Wei, 2011.

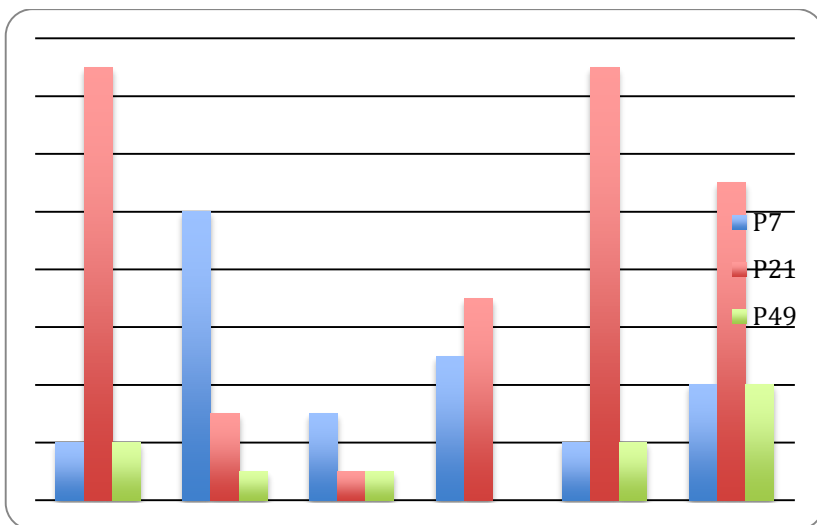


Figura 2: Janela de vulnerabilidade para neuroapoptose induzida pela exposição a isoflurano, quando utilizado em concentração de 1,5% e por mais de 6 horas. P7, P21, e P49 correspondem à idade dos ratos (recém-nascido, jovens e adultos). Os histogramas correspondem à densidade da apoptose neuronal. Em P7, um aumento marcado é observada no córtex e caudoputamen. Ratos jovens (P21) mostraram aumento da apoptose no giro dentado e bulbo olfativo, que são regiões sensíveis a apoptose, embora menos do que em ratos adultos. Adaptado de Deng de 2013.

Tabela 1: Pesquisa em banco de dados com palavras-chave para artigos publicados em Inglês nos últimos 5 anos. Foram excluídos os artigos que se referem a estudos humanos ou o uso de outras drogas, tais como anestésicos locais e álcool. Dos 77 artigos identificados, 27 foram considerados relevantes após uma análise detalhada.

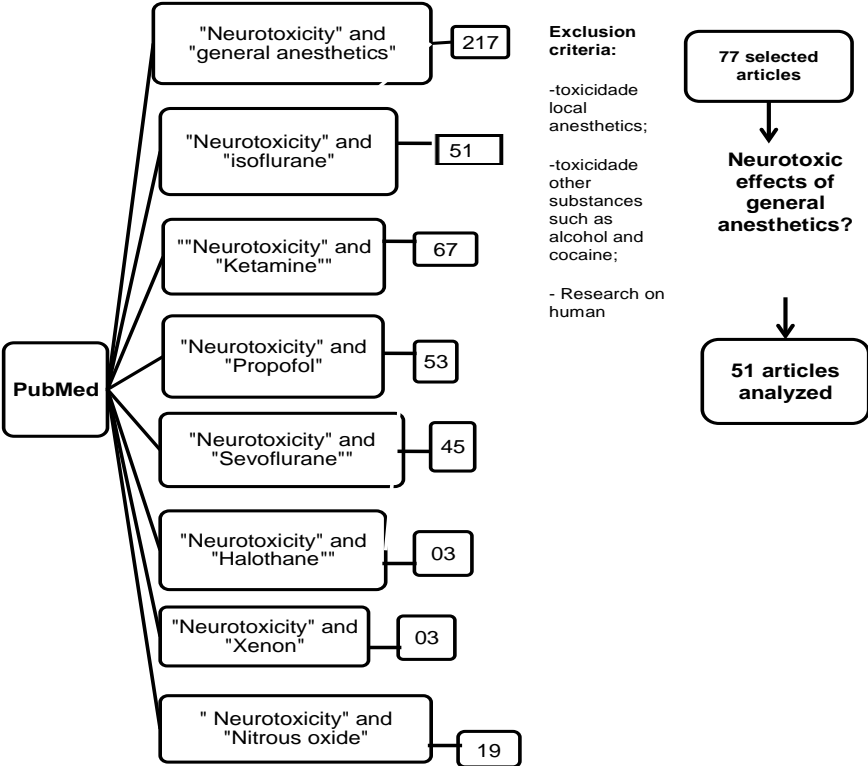


Tabela 2- Neurotoxicidade induzida por anestésicos gerais em animais de laboratório nos 27 artigos selecionados. Em vários artigos foram avaliados os efeitos de mais do que um anestésico.

Compound	Number of studies	Effects <i>in vivo</i>
Isoflurane	10	Learning disorders, spatial memory deficit, attention and spontaneous motor activity deficit
Sevoflurane	7	Learning and social memory disorder
Propofol	8	Spontaneous activity deficit, learning disorders, and spatial memory deficit
Thiopental	3	Behavioural disorders
Nitrous oxide	6	Learning, memory, attention and spontaneous motor activity deficit
Midazolam	4	Learning, memory, attention and spontaneous motor activity deficit
Ketamine	13	Behavioural disorders

CAPÍTULO 3

DISTÚRBIOS DE PRENDIZAGEM RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO A ANESTÉSICOS GERAIS EM CRIANÇAS

Hermes M. T. Batista¹²; Woneska R. Pinheiro¹³; Gylmara B. de Menezes Silveira¹³, Karina M. Borges¹², Ivo C. Pita Neto¹³, Miguel Marx¹³, José Lucas S. Ramos¹⁴, Italla Maria P. Bezerra¹², Vitor E. Valenti¹⁵, Luiz Carlos de Abreu¹²

Resumo

Há diversos estudos em animais demonstrando o aumento da neuroapoptose nos primeiros períodos de desenvolvimento, principalmente em regiões de desenvolvimento neural mais acentuado. Em cobais jovens

¹² Programa de Pós Graduação da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, São Paulo, Brasil.

¹³ Hospital Regional do Cariri – Juazeiro do Norte –Ceará, Brasil.

¹⁴ Faculdade de Juazeiro do Norte, Ceará – Brasil.

¹⁵ FFC/UNESP Marília. São Paulo, Brasil.

também se observou neuroapoptose, porém, em áreas mais localizadas como o núcleo dentado e o bulbo olfatório, regiões do cérebro que apresentam sinaptogênese mesmo na vida adulta e que são responsáveis pela aprendizagem. Objetivo: Descrever os estudos atuais acerca dos distúrbios de aprendizagem e disfunção cognitiva relacionados à exposição a anestésicos gerais em crianças. Método: Trata-se de uma revisão sistemática, realizada a partir da busca na base de dados do PubMed, utilizando os unitermos "*general anesthetics*", "*neurotoxicity*", "*children*", "*young child*" and "*pediatric*", tendo como critério de inclusão, artigos dos últimos 5 anos, em língua inglesa e relacionados a exposição aos anestésicos em crianças humanas.. Assim, foram encontrados 108 artigos. Todos foram analisados por dois pesquisadores individualmente. Foram excluídos os artigos que tratavam de estudos em animais de experimentação ou que focassem em efeitos colaterais de outras substâncias sobre o sistema nervoso central, como o álcool, o que resultou em um total de 27 artigos. Resultados: Nos últimos anos, diversos estudos vêm sendo realizados abordando a neurotoxicidade desencadeada por anestésicos gerais. A grande maioria utilizando animais de experimentação ou células tronco. Sugerem que tanto anestésicos inalatórios, como venosos são capazes de desencadear a ativação de neuroapoptose com liberação de caspase 3 e 9, principalmente nas fases de maior crescimento

e desenvolvimento neurais. Há forte associação entre duração de anestesia e múltiplas exposições com distúrbios de aprendizagem e comportamento. Conclusão: No momento, não é possível afirmar que os danos causados pelos anestésicos em animais, possam ser reproduzidos humanos. No entanto, pela gravidade dos desfechos, a FDA recomenda evitar anestesia e cirurgia em crianças menores de três anos, pelo menos naquelas que não tenham caráter de urgência.

Palavras-chave: Neurotoxicidade; anestésicos gerais; neuroapoptose; distúrbios de aprendizagem; crianças.

Abstract

There are many animal studies demonstrating increased neuroapoptose in the first periods of development, especially in stronger neural development regions. In young cobais neuroapoptose also noted, however, more localized area as the dentate nucleus and the olfactory bulb of the brain regions that show sinaptogênese even in adulthood and is responsible for learning. Objective: To describe the current studies about learning disabilities and cognitive impairment related to exposure to general anesthetics in children.

Method: This is a systematic review, performed from the search in the PubMed database using the keywords "general

anesthetics," "neurotoxicity", "children", "young child" and "pediatric" with the criterion inclusion, published in the last five years, in English and related exposure to anesthetics in human children . Were excluded from the articles concerning the studies in experimental animals or that they focus on side effects of other substances on the central nervous system, such as alcohol. Results: So were found 108 articles. All were analyzed by two researchers individually. Only 27 met the inclusion criteria. Discussion: In recent years, several studies have been conducted addressing neurotoxicity triggered by general anesthetics. The vast majority using experimental animals or stem cells. Suggest that both inhaled anesthetics such as venous are able to trigger the activation neuroapoptose with release of caspase 3:09, especially in phases of high growth and neural development. There is a strong association between duration of anesthesia and multiple exposures with learning disabilities and behavior. Conclusion: Currently, you can not say that the damage caused by agents in animals can be replicated humans. However, the severity of outcomes, the FDA recommends avoiding anesthesia and surgery in children under three years, at least those that do not have an emergency basis.

Keywords: Neurotoxicity; general anesthetics; neuroapoptose; learning disabilities; children.

Introdução

Anestesia é realizada em todos os lugares do mundo atual e seu desenvolvimento permitiu a abordagem cirúrgica de pacientes cada vez mais graves. O número de cirurgias cresce a cada dia e diversos questionamentos surgiram com relação à segurança do ato anestésico-cirúrgico, principalmente nos extremos etários. Diversos estudos sugerindo efeito neuroprotetor dos anestésicos e outros sugerindo efeito neurotóxico vêm sendo realizados e as controvérsias apenas aumentam ^[1].

Quase dois séculos depois do primeiro relato do uso do éter como anestésico, os mecanismos de ação dos anestésicos gerais ainda não são plenamente compreendidos. Sabe-se que atuam por meio de ligação a receptores GABA_A e NMDA, em algumas regiões do cérebro. A ligação a receptores $\alpha 2$ -agonistas no locus coeruleus, também provoca sedação, entretanto sem atingir um grau profundo de hipnose. Entretanto, os mecanismos através dos quais as redes neurais atuam para produzir o estado anestésico, ainda são desconhecidos. ^[2]

O que existe definido é que alguns anestésicos agem estimulando o receptor inibitório GABA, enquanto outros inibem os receptores excitatórios NMDA e as drogas que

atuam junto ao locus coeruleus potencializam o efeito de todos eles, mas são incapazes de produzir anestesia por si só^[2]

Os halogenados tem origem mais recente. O halotano teve seu uso clínico liberado em 1956, o isoflurano em 1981. Todos muito recentes e do mesmo modo que não compreendemos completamente o mecanismo de ação dessas drogas, tampouco conhecemos seus efeitos deletérios a longo prazo.^[3]

Era preconizado que a anestesia geral seria um estado reversível de indução de insensibilidade e inconsciência, propiciado para a realização de procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos e ao final, os indivíduos expostos retornavam ao seu estado inicial, sem nenhum déficit do ponto de vista fisiológico ou estrutural.

Estudos em animais de experimentação sugerem a possibilidade de déficits que vão além do transoperatório. Principalmente nos extremos etários, a exposição à anestésicos gerais pode induzir neuroapoptose em regiões específicas do cérebro, em especial nos neurônios que se encontram em fase de desenvolvimento e sinaptogênese acelerados . Esses resultados, porém, não podem ser transpostos para o ser humano^[4]

Entretanto, diversos estudos clínicos estão em andamento para tentar esclarecer essa dúvida, e alguns estão em fase de conclusão.

Estudos em animais, utilizando exposição por curtos períodos a anestésicos inalatórios, em doses subclínicas e seguida da indução de isquemia, tem sugerido efeito neuroprotetor dessas drogas. Entretanto, estudos mais recentes, com doses terapêuticas de anestésicos inalatórios e por períodos maiores, tem demonstrado neurotoxicidade.^[5]

Os estudos que defendem o condicionamento isquêmico dos anestésicos inalatórios sugerem a ação destes diminuindo a taxa metabólica do cérebro, reduzindo o consumo de oxigênio e provavelmente aumentando a liberação de óxido nítrico. Os que defendem a neurotoxicidade, afirmam que ocorre aumento da neuroapoptose desencadeado pela maior produção de caspases, além de lesão estrutural no citoesqueleto da célula neural. Mesmo os estudos em animais de experimentação são controversos.^[4-8]

Esse questionamento vai além, chegando na indicação ou não do uso de inalatórios em doses subterapêuticas no doador de órgãos em morte encefálica. Alguns defendem o uso de inalatórios, principalmente o isoflurano, sugerindo

efeito protetor deste no condicionamento isquêmico dos órgãos a serem captados^[5,6]

Assim, questiona-se: Os anestésicos gerais em crianças podem levar a distúrbios de aprendizagem?

Desta maneira, objetivou-se descrever os estudos atuais acerca dos distúrbios de aprendizagem e disfunção cognitiva relacionados à exposição a anestésicos gerais em crianças .

Método

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada a partir da busca na base de dados do PubMed, utilizando os unitermos "*general anesthetics*", "*neurotoxicity*", "*children*", "*young child*" and "*pediatric*", tendo como critérios de inclusão, artigos dos últimos 5 anos; artigos originais com acesso completo ou dos resumos; artigos com o título com as palavras chave; em inglês, artigos de revisão e estudos em humanos.

Os critérios de exclusão eliminaram os estudos em animais de experimentação ou células tronco ou que focassem em efeitos colaterais de outras substâncias sobre o sistema nervoso central, como o álcool ou drogas; além de

estudos que envolvessem técnicas anestésicas diferentes de anestesia geral e estudos em línguas que não fossem o inglês.

Em seguida os pesquisadores se reuniram, discutiram e selecionaram, dentro dos critérios, os artigos que consideraram relevantes, perfazendo um total de 27 artigos. (Figura 1)

Resultados

A busca resultou inicialmente em 108 artigos, dos quais 27 se enquadraram nos critérios da pesquisa. 81 foram excluídos e os motivos foram: 34 referências repetidas, 6 anestesia regional, 30 outros temas, 5 células tronco, 5 estudos em animais, 1 relato de caso (figura 1).

A tabela 1 resume os aspectos mais importantes de cada artigo selecionado, bem como o autor principal e uma breve descrição da amostra.

Discussão

Dentre os artigos encontrados, apenas um correspondia a um coorte retrospectivo e outro a ensaio

clínico. Todos os demais eram artigos de revisão. Dois grandes estudos clínicos estão em andamento, porém ainda sem resultados conclusivos, o PANDA *study* e o GAS *study*. Este último previsto para finalizar em 2015. Entretanto, objetivam avaliar a vulnerabilidade aos anestésicos gerais em crianças híidas, ASA I e II, e seus resultados não poderão ser extrapolados para crianças portadoras de comorbidades. ^[7,11]

Interessante observar que não há quantidade significativa de novos estudos clínicos. Porém muitos artigos de revisão, reforçando a preocupação que o tema desperta, e a dificuldade de elaborar desenhos que tragam resultados significativos, além das questões éticas envolvidas. Os resultados dos estudos de cohort são limitados na sua aplicabilidade clínica.

Mecanismos de neurotoxicidade

Anestésicos gerais induzem neuroapoptose. Este efeito é observado principalmente quando do uso de associação de agentes que atuam em receptores diferentes, GABA_A e NMDA. ^[9] Outro fator associado é a exposição em períodos em que ocorre atividade mais intensa de desenvolvimento neuronal, como a sinaptogênese, resultando em distúrbios de memória e aprendizagem. ^[10]

Apoptose pode ser induzida através de diversos mecanismos cuja via final é a formação de caspases, principais substâncias responsáveis pela morte celular. A via intrínseca inicia com a redução nas proteínas antiapoptóticas a partir da BCL-2(célula B de linfoma 2), seguida de aumento na permeabilidade da mitocôndria e liberação citoplasmática de citocromo-C e conseqüentemente, de caspase-9 e caspase-3, resultando em morte celular.^[11]

Após a ativação da via intrínseca, ocorre a formação do complexo de sinalização indutor de morte celular (DISC), com ativação de caspase-8 e caspase-3, seguida de morte celular. ^[10]

Há outras duas vias importantes no desfecho de distúrbio neurocognitivos após anestesia geral que são: 1- via dependente do fator neurotrófico derivado do cérebro, que leva a indução da via Trk-dependente e P75^{NTR} (importantes indutores de apoptose). 2- via de deleção de célula neuronal que resulta em redução na densidade de neurônios em regiões específicas do córtex cerebral. ^[10-12]

Evidências clínicas

Os estudos clínicos publicados que abordaram o tema são todos cohorts retrospectivos, com suas limitações. O

primeiro deles avaliou um cohort de crianças menores de quatro anos, anestesiadas com halotano e óxido nitroso, entre 1976 e 1982, e cujo desfecho era dificuldade de aprendizagem em matemática, linguagem ou leitura. Qualquer um dos três eram considerados como distúrbio de aprendizagem, situação não adequada clinicamente, já que cada uma dessas funções é controlada por regiões específicas do cérebro. ^[13,23,24]

Outro cohort analisou crianças menores de quatro anos, que receberam múltiplas exposições à anestesia e cirurgia e comparou a um grupo não exposto. Encontrou maior incidência de distúrbios comportamentais e desordem de atenção e hiperatividade nas crianças que receberam anestesia geral. ^[14]

Recente estudo utilizando a base de dados de Taiwan analisou 5197 crianças nascidas entre 2001 e 2007 que receberam exposição única ou repetida a anestesia geral e comparou a um grupo controle de 20.788 indivíduos não expostos. Buscaram uma possível associação entre exposição à anestesia e desenvolvimento de distúrbios relacionados ao autismo e não encontraram diferenças entre os grupos. ^[15]

Há forte associação entre duração de anestesia e múltiplas exposições com distúrbios de aprendizagem e comportamento. ^[16]

Estudo realizado com 1143 pares de gêmeos idênticos na Holanda, cuja única variável foi a administração de anestesia geral antes dos três anos de idade em um dos grupos, não observou nenhuma diferença em problemas cognitivos e distúrbios de aprendizagem entre os grupos. ^[16,17,19]

Na Dinamarca e no condado Olmsted, crianças submetidas a procedimento cirúrgico sob anestesia geral antes de completar 4 anos não apresentaram diferença significativa entre os grupos. ^[17]

DiMaggio, analisando uma base de dados da cidade de New York, selecionou 304 crianças nascidas entre 1999 e 2005 e submetidas a procedimentos cirúrgicos antes de completar 3 anos de idade e previamente hígidas. Usou como grupo controle, 10.146 crianças da mesma base de dados que não passaram por cirurgia e encontrou uma Odds Ratio de 1,7 para o desenvolvimento de distúrbio do comportamento associado a anestesia. ^[18,21]

Há indícios de que os $\alpha 2$ -agonistas apresentem propriedades antiapoptóticas em modelos animais, diminuindo a formação de caspase-3 nos cérebros de ratos recém-nascidos, quando administrado em roedores gestantes anestesiadas com propofol. ^[22,25]

Após esses achados, mesmo com resultados controversos em relação aos reais efeitos danosos dos

anestésicos gerais em humanos, a FDA(Food and Drug Administration) e a IARS(International Anesthesia Research Society) estabeleceram uma parceria que criou a SmartTots (Strategies for Mitigating Anesthesia-Related Neurotoxicity in Tots).^[26]

Reuniram uma equipe de especialistas no assunto e elaboraram em 2012, o primeiro consenso a ser seguido até que novos estudos apontem resultados mais conclusivos. O grupo reuniu-se em 2014 e atualizou o consenso, sugerindo evitar procedimentos cirúrgicos em crianças menores de 3 anos, exceto em situações de urgência. Adicionou a importância da realização de novos estudos em animais e ensaios clínicos randomizados na busca de evidências mais conclusivas. ^[26]

Conclusão

No que diz respeito a neurotoxicidade mediada pelos anestésicos gerais há, atualmente, poucas evidências e muita expectativa. Poucos artigos originais foram publicados nos últimos cinco anos. Entretanto, o tema foi amplamente abordado em revisões.

No momento, não é possível afirmar que os danos causados pelos anestésicos em animais, possam ser

reproduzidos humanos. No entanto, pela gravidade dos desfechos, a FDA recomenda evitar anestesia e cirurgia em crianças menores de três anos.

Referências

- [1]. Viana JT. **Tratado de Anestesiologia, SAESP**. 7 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2011;(1)3-13
- [2]. Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. **General Anesthetic Actions on GABA_A Receptors**. *Current Neuropharmacology*, 2010;8:2-9
- [3]. Chiao S, Zuo Z. **A Double-Edge sword: Volatile anesthetic Effects on the neonatal Brain**. *Brain Sci*. 2014;4:273-94
- [4]. Wei H, Inan S. **Dual effects of neuroprotection and neurotoxicity by general anesthetics: role of intracellular calcium homeostasis**. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;2;47:156-61.
- [5]. Boutin C, Vachiéry-Lahaye F, Alonso S, Louart G, Bouju A, Lazarovici S, Perrigault PF, Capdevila X, Jaber S, Colson P, Jonquet O, Ripart J, Lefrant JY, Muller L. **Anaesthetic management of brain-dead for organ donation: impact on delayed graft function after kidney transplantation**. Ann Fr Anesth Reanim. 2012 ;31(5):427-36

- [6]. Yan J, Jiang H. **Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain.** J Neurosurg Anesthesiol. 2014;26(2):155-60
- [7]. Sinner B., Becke K. and Engelhard K. **General anaesthetics and the development brain: an overview.** Anaesthesia. 2014;69 : 1009-22
- [8]. Bartkowska-Śniatkowska A, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Bienert A. **Do we really know the pharmacodynamics of anaesthetics used in newborns, infants and children? A review of the experimental and clinical data on neurodegeneration.** Anaesthesiology Intensive Therapy. 2014, 46(2)101-8
- [9]. Reddy SV. **Effect of general anesthetics on the developing brain.** J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2012;28(1):6-10
- [10]. Jevtovic-Todorovic V. **Developmental synaptogenesis and general anesthesia: a kiss of death?** Curr Pharm Des. 2012;18(38):6225-31
- [11]. Vlisides P, Xie Z. **Neurotoxicity of general anesthetics: an update.** Curr Pharm Des. 2012;18(38):6232-40
- [12]. Morgan PG, Sedensky M. **A new Phase in Anesthetic-induced Neurotoxicity Research.** Anesthesiology 2011;114(1):10-1
- [13]. Sun L. **Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development.** British J of Anaesth. 2010; 105 (S1):i61-i8

- [14] Vutskits L, Davis PJ, Hansen TG. **Anesthetics and the developing brain: time for a change in practice? A pro/con debate.** Pediatric Anesthesia. 2012; 22:973-80
- [15] Loeckel AW, Hansen TG. **Is this your (paediatric patient's) brain on (anaesthetic) drugs? The search for a potential neurological phenotype of anaesthesia-related neurotoxicity in humans.** Europ J of Anaesth. 2015, 32:289:300
- [16] McCann ME, Soriano SG. **Perioperative central nervous system injury in neonates.** British J of Anaesth 2012;109(s1):i60-i67
- [17] Thomas J, Crosby G, Drummond JC, Todd M. **Anesthetic Neurotoxicity: A difficult dragon to slay.** Anesth Analg 2011; 113(5):969-72
- [18] Davidson AJ, McCann ME, Morton NS, Myles PS. **Anesthesia and Outcome after Neonatal Surgery.** Anesthesiology 2008;109:941-4
- [19] Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. **Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship.** Twin Res Hum Genet 2009;12:246-53
- [20] Ward CG, Loeckel AW. **Anesthetics and sedatives: Toxic or protective for the developing brain?** Pharmacol Res. 2012;65:271-4
- [21] Stratman G. **Neurotoxicity of anesthetic Drugs in the Developing Brain.** Anesth Analg. 2011;113(5):1170-9

[22] Li J, Xiong M, Nadavaluru PR, Zuo W, Ye JH, Eloy JD, Bekker A. **Dexmedetomidine Attenuates Neurotoxicity Induced by Prenatal Propofol Exposure.** J Neurosurg Anesthesiol. 2015

[23] Deng M, Hofacer RD, Jiang C, Joseph B, Hughes EA, Jia B, Danzer SC, Loepke AW. **Brain Regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions.** Britshi J of Anaesth 2013.

[24] Rappaport B, Mellon RD, Simone A, Woodcock J. **Defining safe use of anesthesia in children.** N Engl J Med. 2011;364:1387-90

[25] Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. **α 2-Adrenoreceptor Agonists Are Neuroprotective in a Rat Model of Optic Nerve Degeneration.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:65-73

[26] Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA. **Anesthetic Neurotoxicity - Clinical implications of Animal Models.** N Eng J Med. 2015;372(9):796-7.

Apêndices

Figura 1: fluxograma representando o número de itens selecionados em cada busca.

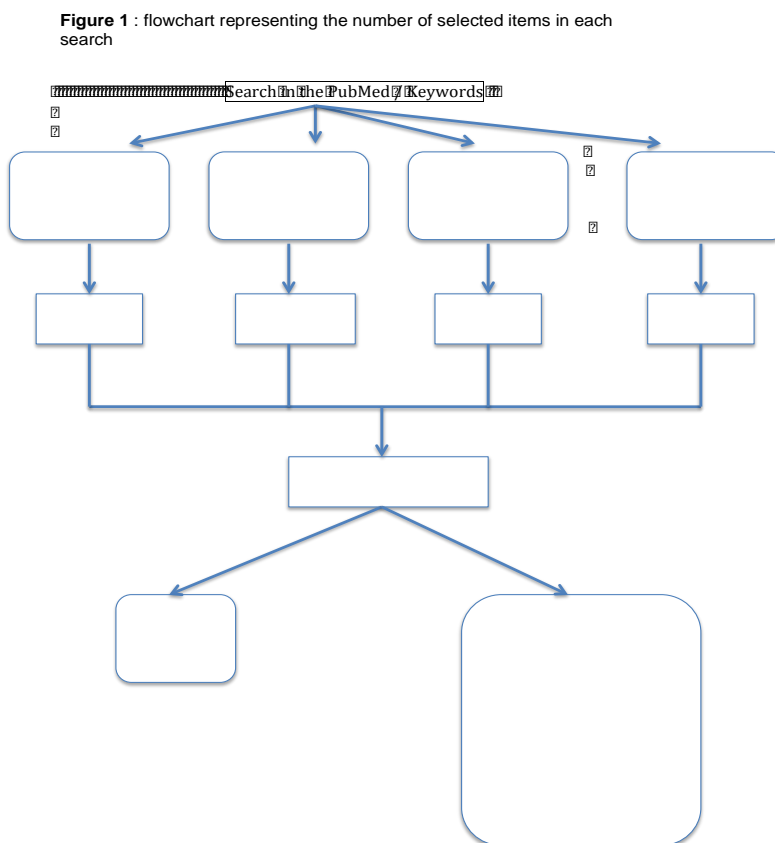


Tabela 1: artigos relacionados

Authors	Journal	Sample	Main findings
Sinner B. et al. 2014	Anaesthesia	Review article	Animal studies suggest strong evidence of neurotoxicity of general anesthetics. Moreover, this data can note be extrapolated to human.
Bartkowska - Sniatkowska et al. 2014	Anaesthesiology Intensive Therapy	Review article	
Yan J. et al. 2014	J Neurosurg Anesthesiol.	Review article	Evaluated in the literature, the neuroprotective, neurotoxic and anti-inflammatory effects caused by ketamine administered in various doses and in the presence and absence of the noxious stimuli.
Garcia Guerra G. et al. 2014	Paediatr Anesth	Cohort of 91 children under 6 weeks of age and subjected to cardiac surgery.	The use of chloral hydrate was associated with poorer performance on the intelligence quotient test and the use of benzodiazepines resulted in lower scores on visual and

			motor integration test.
Olsen E.A. et al. 2013	Curr Opin Anaesthesiol	Review article	Evaluates retrospective studies in children under 3 years children exposed to anesthesia and associates them to greater risk of learning disorders after repeated exposure. However, points out that the current data are insufficient to change the current practice
Davidson A et al. 2013	Clin. Perinatol	Review article	General anesthetics in animal models are responsible for accelerating the neuroapoptose, however, there is insufficient data to extrapolate these data to humans. Evidence suggests that the inadequate treatment of pain leads to intense stress and neurotoxicity.
Jevtovic-Todorovic V. 2013	Mol. Neurobiol	Review article	Reaffirms the existing evidence on the neurotoxicity of general anesthetics in animals. And

			fetches data in the literature to help develop neuroprotective strategies.
Sinner B. et al. 2013	Anaesthesist	Review article	It analyzes the current data highlighting the prospective studies in progress.
Hays SR et al. 2013	J. Urol.	Review article	Repeated exposure to anesthetics and early life result in cognitive disorders.
McCann ME et al. 2012	British J. of Anaesth.	Review article	Discusses the biases associated with retrospective studies and the lack of sufficient evidence to associate anesthetic neurotoxicity
Byrne MW et al. 2012	J Neurosurg Anesthesiol	Review article	Biannual symposia of The Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment research group at Columbia University Medical Center Department of Anesthesiology evaluating new evidence of neurotoxicity.
Vutskits L et al. 2012	Paediatric Anaesth	Review article	Debate studies in experimental animals and clinical studies as well as

			the limitations of extrapolating the findings to clinical practice.
Vlisides P et al. 2012	Curr Pharm Des.	Review article	Examines current data on neurotoxicity induced by anesthetics and questions the potential implications of this association.
Jevtovic-Todorovic V 2012	Curr Pharm Des.	Review article	Lists the neurotoxic effects of general anesthetics to age, being more likely in the elderly and children during that synaptogenesis occurs
Holtby HM 2012	Future Cardiol	Review article	Describe the causes of neurodevelopmental impairment in children with heart disease
Ward CG et al. 2012	Pharmacol Res	Review article	Neurotoxicity was observed in young animals, however, is not possible to correlate the data to humans.
Bhutta AT et al. 2012	Pediatr Crit Care Med	Randomized clinical trial	Found no evidence of neuroprotection or neurotoxicity in the study.
Thomas J et al. 2011	Anesth Analg	Review article	Evaluates more recent studies of

			behavioral disorders in children under 3 years following exposure to general anesthetics.
Davidson AJ 2011	Paediatr. Anaesth	Review article	Evaluates the evidence from studies in animals and humans neurotoxicity general anesthetics.
Sun L 2010	British J of Anaesthes	Review article	Assesses the ongoing clinical studies PANDA and GAS.
Brusseau R et al. 2010	Early Human Dev	Review article	Discusses the importance of suppression of responses to stress.
Mons F et al 2010	Ann Fr Anesth Reanim	Review article	Review the safety issues of anesthetic agents on the developing brain..

SOBRE OS AUTORES

Hermes Melo Teixeira Batista (Org.)

Médico pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Médico do Hospital Regional do Cariri. Título de Especialista em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia desde 2004. Mestrado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC/SP. Doutorando pela Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo.

Contato: hermesmelo@oi.com.br.

Gislene Farias de Oliveira (Org.)

Psicóloga com Doutorado em Psicologia Social pela Universidade Federal da Paraíba e Pós-Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC/SP. Atualmente é Professora Adjunta da Universidade Federal do Cariri (UFCA) e Professora Associada na Universidade Regional do Cariri (URCA).

Contato: gislene.farias@urca.br.

Ana Luíza Melo

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco. Anestesiologista concursada do Governo do Estado da Paraíba.

Contato: escritorioannefurtafo@hotmail.com.

Breno Souza Benevides

Graduação em Odontologia pela Universidade de Fortaleza. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Mestrando em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Atuação em Serviço Público: Centro de Especialidades Odontológicas (CEO R) Caucaia e Hospital Regional do Cariri; Atuação em Serviço Filantrópico: Hospital Batista Memorial de Fortaleza (Docência em Pós-Graduação) - Preceptor da Residência em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza.

Contato: brenobenevides@gmail.com.

Francisco José Bezerra

Médico pela Universidade Federal do Ceará - UFC. Cirurgião Geral em Crateús – Ceará, Brasil.

Gylmara Bezerra de Menezes Silveira

Enfermeira Assistencial do Centro Cirúrgico do Hospital Regional do Cariri. Especialista em Urgência e Emergência, em Bloco Cirúrgico, clínica médica e Gestão em Ambientes Hospitalares.

Contato: Mara_bezerra@hotmail.com.

Italla Maria Pinheiro Bezerra

Enfermeira pela Universidade Regional do Cariri (URCA). Mestrado em Modelos de Decisão e Saúde pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e Doutorado em Ciências (área de concentração: saúde Coletiva) pela Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo.

Contato: itallamaria@hotmail.com.

Ivo Cavalcante Pita Neto

Possui graduação em Odontologia pela Universidade de Fortaleza - UNIFOR. Residência e Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial pelo Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Universidade de Pernambuco – UP. Mestrado em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Doutorando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC - Santo André - SP. Coordenador do Curso de

Aperfeiçoamento em CTBMF do CECAP e Professor do Curso de Odontologia da Faculdade Leão Sampaio. Cirurgião Buco-Maxilo-Facial do Hospital Regional do Cariri.

Contato: ivopita@hotmail.com.

José Lucas Souza Ramos

Acadêmico de Enfermagem pela Faculdade de Juazeiro do Norte- CE. Brasil. Representante do corpo discente no Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão, CEPEG/FJN. Colaborador do periódico internacional Journal of Human Growth and Development (Revista Brasileira do Crescimento e Desenvolvimento Humano).

Contato: lucas.s30@live.com.pt.

Karina Moraes Borges

Nutricionista pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió - CESMAC. Pós graduada pela Faculdade Juazeiro do Norte em Formação de professores para o Ensino Superior. Mestranda em Ciências da Saúde. Nutricionista clínica na unidade de Hemodiálise e Transplante Renal Dr. Raimundo Bezerra no Crato - UNIRIM. Docente no curso de Nutrição na Faculdade Juazeiro do Norte – FJN.

Contato: karinamoraيسborges@yahoo.com.br.

Leonardo Araújo Sampaio

Enfermeiro pela Universidade Federal de Pernambuco. (UFPE). Especialista em Saúde Mental (UFRJ) e Metodologia do Ensino Superior (UEMA). Coordenador de Enfermagem do Centro Cirúrgico do Hospital Regional do Cariri - HRC.

Contato: leocariri@gmail.com.

Luiz Carlos de Abreu

Professor da Faculdade de Medicina do ABC. Livre Docência e Pós-doutorado em Saúde Pública pela USP. Pós-doutorado (Estágio Sênior no Exterior) junto à Harvard Medical School, no Center for System Biology MGH, Harvard University. Mestrado e Doutorado pela UNIFESP/EPM, com Doutorado Sanduíche na Harvard School of Public Health.

Contato: cdh.fsp@gmail.com.

Márcio Fernando Gonçalves Araújo

Médico pela Universidade Federal da Paraíba. Professor e preceptor da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte. Cirurgião Vascular e Coordenador no Hospital Regional do Cariri (HRC).

Contato: marcioaraujo@hotmail.com.

Maria Manuela Martins Rolim

Médica formada pela Faculdade de Medicina Estácio, de Juazeiro do Norte, Ceará – Brasil.

Contato: manuxinha_rolim@hotmail.com.

Miguel Marx

Médico do Hospital Regional do Cariri - CE. Mestre em Terapia Intensiva. Professor da Universidade Federal do Ceará. Preceptor de Residência Médica da Escola de Saúde Pública do Ceará - ESPCE. Pós-graduando em Pesquisa e Inovação em Saúde da Família pela UFC e pós-graduando em Preceptoria na Residência Médica pelo Hospital Sírio-Libanês, especialista em Saúde da Família.

Naidhia Alves Soares Ferreira

Graduada em Enfermagem pela Faculdade de Juazeiro do Norte. Especialização em Nefrologia pela Universidade Estadual Vale do Acaraú e Mestrado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC. É Enfermeira da Organização de Procura de Órgãos do Cariri - OPO CARIRI, do Hospital Ana Alencar Alves e Professora Mestre da Faculdade de Juazeiro do Norte.

Contato: naidhia.soares@facebook.com.

Soraia Rodrigues Batista

Bióloga pela Universidade Vale do Acaraú (UVA), Sobral. Brasil.

Contato: soraiaacrat@bol.com.br.

Vitor Engrácia Valenti

Graduado em Fisioterapia pela FFC-NESP/Marília. Doutor em Ciências pela UNIFESP, com período de sanduíche na University of Utah, EUA. Pós Doutorado em Fisiopatologia pela FM/USP. Professor Assistente Doutor do Departamento de Fonoaudiologia da FFC-UNESP, Marília. São Paulo. Brasil.

Contato: Vitor.valenti@gmail.com.

Woneska Rodrigues Pinheiro

Enfermeira, Especialista em Programa de Saúde da Família. Pós-graduada em Gestão em Saúde Pública pela Universidade Estadual do Ceará. Possui duas especializações em urgência e emergência, pela Faculdade Integrada de Patos e pela Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará. Mestre em Terapia Intensiva pela Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva (Brasil). Doutoranda (tese qualificada) em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC.

Contato: woneska@bol.com.br.



Livro **Rápido**

Nunca foi tão fácil publicar!!!

www.livrorapido.com

Rua Dr. João Tavares de Moura, 57/99 - Peixinhos Olinda-PE CEP: 53230-290
Fone (81) 2121.5307/2121.5313 e-mail: livrorapido@weblogica.com