

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM LACTENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA
COM CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA**

TAÍS SICA DA ROCHA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM LACTENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA
COM CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA**

TAÍS SICA DA ROCHA

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

Co- orientadora: Profa. Dra. Ana Guardiola

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre”

Porto Alegre, Brasil

2003

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, por terem me mostrado que mesmo em situações difíceis, nunca devemos esquecer de nossos sonhos.

Ao meu pai Tapir

Por me ensinar a duvidar das coisas, a ter minhas próprias idéias. Através de tua trajetória na vida, aos poucos fui entendendo o que isso significava. Hoje sei que essa atitude exige, entre outras coisas, muito trabalho, pesquisa, neutralidade e coerência. Hoje produzo uma “verdade científica” que seguirá sendo transformada a cada dia.

À minha mãe Laís

Por não ceder aos preconceitos, por respeitar as nossas escolhas, por manter-se sempre unida em seus ideais, por sua

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Jefferson Piva por ter me “adotado”, mas principalmente pela orientação objetiva e qualificada.

À Professora Ana Guardiola por ter acreditado no projeto desde o início, sua ajuda foi fundamental.

À Silvana por ter me incentivado desde períodos iniciais deste e de outros projetos a seguir minha vocação para pesquisa.

Ao Basílio, por, apesar de ser “um homem das estrelas”, estar sempre por perto para solução dos problemas estatísticos, de informática, etc...

À Cláudia Rica pelo estímulo diário à pesquisa através desafiadora discussão dos cuidados das crianças e, neste projeto, pela prontidão na busca de pacientes.

Ao Aldemir, pela paciência e tranquilidade no esclarecimento de minhas dúvidas com relação à extra-corpórea e às correções cirúrgicas. Principalmente pelo constante fornecimento de bibliografia.

Ao Júnior pela disponibilidade em auxiliar no retorno das crianças.

À Rejane, pela disponibilidade e amizade.

Aos bolsistas de iniciação científica Débora e Jonas pela confiança.

Às crianças e às suas famílias que mesmo com condições sociais e de saúde adversos puderam participar do estudo.

Aos meus mestres da Universidade Federal do Rio Grande do Sul tanto da graduação, como da residência , quanto da pós-graduação que souberam cultivar em mim o gosto pela pesquisa.

Aos colegas da “UTI da Santa” pela amizade e companheirismo que me forneceram o combustível de alegria para vencer essa etapa.

A minha mãe, meus irmãos e meus sobrinhos por serem uma fonte de amor e carinho essenciais para esta realização.

À Neusinha por ter me introduzido na pesquisa nos salões de iniciação científica que fizemos juntas. Pela ajuda desde o jardim de infância, pelo exemplo a ser seguido.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
LISTA DE TABELAS.....	XII
RESUMO.....	XIII
ABSTRACT	XV
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Desenvolvimento e maturação cerebrais	6
2.2 Fisiopatologia envolvida na utilização da circulação extra-corpórea.....	8
2.2.1 A hipotermia.....	9
2.2.2 O fluxo da bomba e cerebral	10

2.2.3 O resfriamento	11
2.2.4 O manejo do pH durante a CEC	11
2.2.5 A ultrafiltração modificada.....	12
2.2.6 A resposta metabólica.....	12
2.2.7 A resposta inflamatória.....	14
2.2.8 Os agentes anestésicos.....	17
2.3 Os achados neurológicos	17
2.3.1 As convulsões.....	18
2.3.2 Os acidentes cérebro-vasculares.....	19
2.3.3 Os movimentos córeo-atetósicos.....	21
2.3.4 As crises de cianose.....	22
2.3.5 As malformações do SNC associadas às cardiopatias.....	22
2.3.6 Os achados em exame de imagem.....	23
2.3.7 Os achados anatomopatológicos.....	23
2.3.8 Os achados no exame neurológico clássico.....	24
2.3.9 Os achados no desenvolvimento neuro-psicomotor	25
2.4 Os marcadores de injúria cerebral	29
2.5 As estratégias de neuro-proteção.....	31
2.6 O exame neurológico do lactente	32

2.7 O Teste de Denver II	33
2.8 A dosagem arterial de lactato	36
2.9 A saturação venosa central	37
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4 METODOLOGIA.....	40
4.1 Delineamento da pesquisa	41
4.2 Amostra	41
4.3 Instrumentos	42
4.3.1 Exame neurológico.....	42
4.3.2 Teste de Denver II	43
4.3.2.1 A concepção numérica do Teste de Denver II.....	44
4.4 Logística	46
4.5 Variáveis de interesse	49
4.5.1 Sócio-econômicas.....	49
4.5.2 Antecedentes perinatais.....	49
4.5.3 Relacionadas à doença cardíaca	49
4.5.4 Relacionadas ao tras-operatório	50

4.5.5 Relacionadas ao pós-operatório.....	50
4.5.6 Relacionadas ao pós-operatório tardio	50
4.6 Equipe de pesquisa	51
4.7 Processamento de dados	51
4.8 Análise estatística	51
4.8.1 Cálculo do tamanho da amostra	52
4.9 Aspectos éticos	54
4.10 Considerações finais.....	55
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	83
7 ARTIGO EM INGLÊS	111
8 ANEXOS	139

LISTA DE ABREVIATURAS

° C - graus Celsius

ACTH- *adrenocorticotropic hormone*; hormônio corticotrópico

CEC – circulação extra-corpórea

CO₂- dióxido de carbono

CoAo- coartação da aorta

FM - *fine motor* ; Motor adaptativo

GM – *gross motor*; Motor Grosseiro

HLVS- *hypoplastic left ventriculium syndrome*; síndrome do coração esquerdo hipoplásico

KA- kainato

LG- *language*; Linguagem

ml/Kg/min - mililitro/ quilograma/minuto

MRI- ressonância nuclear magnética

NSE- enolase específica do neurônio

O₂- oxigênio

pCO₂- tensão arterial de dióxido de carbono

PS- Pessoal-social

PVL- leucomalácia periventricular

QA- quisqualato

SNC- Sistema nervoso central

TGV- transposição de grandes vasos

TOF- tetralogia de Fallot

UTI- unidade de tratamento intensivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos percentis em função da idade* das aquisições segundo

 Diamant140

Tabela 2. Proporção de concordância entre os examinadores141

RESUMO

Objetivos: analisar o desenvolvimento neuropsicomotor antes e depois de cirurgia cardíaca em crianças através de dois instrumentos: exame neurológico e do teste de Denver II

Métodos: foram randomicamente selecionadas os lactentes com indicação de cirurgia cardíaca com utilização de circulação extra-corpórea no período de abril de 2001 a setembro de 2002

Delineamento: coorte prospectivo não controlado

Intervenções: Um dia antes da cirurgia eletiva, na alta da unidade de terapia intensiva pediátrica cardíaca e entre 3 a 6 meses após a cirurgia cardíaca os pacientes incluídos no estudo eram submetidos a um exame neurológico padronizado realizado pelo mesmo neurologista pediátrico e ao teste de Denver II aplicado por 2 pediatras de maneira independente, apresentando uma concordância de resultados entre 89-100% .

Estatística: O test t student para amostras pareadas para os índices de Denver II . Teste do Qui-quadrado para as categorias do exame neurológico antes e depois de cirurgia. Foi estimado um tamanho amostral de 15 crianças

Resultados: Foram incluídas 20 crianças, com idade média no momento da correção de $6,7 \pm 4,2$ meses e peso médio $5,3 \pm 2,2$ quilogramas. Os defeitos septais ocorreram em 11 casos (55%). O tempo médio de circulação extra-corpórea era $67 \pm 23,6$ minutos, com o uso de ultrafiltração modificada. Quinze crianças tinham atraso no desenvolvimento de neuro-

psicomotor no momento da cirurgia, mas em seis foi observado normalização depois de 3 a 6 meses de seguimento ($p=0,11$). Quando os índices de Denver II, dentro de cada domínio, foram analisados (índices motor grosseiro, motor fino, linguagem, total e pessoal-social), observou-se um aumento em todos os domínios após a cirurgia, exceto o último ($p < 0.05$). O percentual médio de melhora nos índices oscilou entre 17 a 23%. Um tamanho de efeito grande foi calculado para linguagem e moderado nas habilidades de motoras.

Conclusão: Apesar destas crianças estarem em risco de novos achados neurológicos, os resultados sugerem uma melhora precoce nos índices de desenvolvimento neuro-psicomotor após cirurgia cardíaca com extra-corpórea.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the neuro-psychomotor development before and after cardiac surgery in infants through two instruments : neurological examination and Denver II test.

Methods: Infants were selected randomicaly and included all with elective surgery during the research time. Infant with previous neurological symptoms and anticonvulsions medications were excluded.

Study Design: Prospective uncontrolled cohort.

Interventions: Neurological exam made by a pediatric neurologist and Denver II test by 2 different pediatricians. Agreement percent between pediatricians : 89-100% These were applied at the day before the elective surgery, at the cardiac pediatric unit disclosure and 3 to 6 months after surgery.

Statistics: The Student t test for paired samples were used for Denver II test indexes and χ^2 was applied for neurological exam cathegories before and after surgery. Calculated sample size: 15 infants

Results: 20 infants were included. Mean age at the correction time was $6,7 \pm 4,20$ months and mean weight $5,3 \pm 2,2$ kilogram. Majority cardiac defects were septal defects 11 (55%). Mean CPB time was $67 \pm 23,6$. All were submitted to modified ultrafiltration. Fifteen infants had delayed neuro-psychomotor development before the surgery but in six it was observed normalization after 3 to 6 months of follow-up ($p=0,11$). When Denver II test

indexes were analyzed inside each domain : gross motor, fine motor, language, total and personal-social, it was observed an increase after follow-up time in all domains except the later ($p < 0.05$). The mean increase percent in each domain varied between 17 to 23% in relation to before surgery. A big effect size was measured in language and moderate to increase in motor skills after surgery.

Conclusion: Despite these children been particularly in risk of new neurological findings this results suggest an early measurable improvement in neuro-psychomotor development indexes after cardiac surgery when moderate hypothermic CPB were used in infants deserving elective correction.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias estão entre os defeitos congênitos mais comuns ao nascimento, ocorrendo em cerca de 3 a 7 em cada 1000 nascimentos dependendo do estudo. Por volta de 50% dessas crianças necessitarão cirurgia ainda no primeiro ano de vida, várias delas com utilização de circulação extra-corpórea (CEC), indispensável para correção de defeitos intracardíacos. Através da CEC, se mantém a perfusão dos vários órgãos enquanto o coração parado é operado.

Os resultados cirúrgicos em crianças muito pequenas eram inferiores aos em pacientes mais velhos e de maior peso. Isso era devido, em grande parte, às alterações provocadas pela CEC, mais sentidas nas crianças menores.

Dentre as várias conseqüências da CEC enfoca-se a lesão cerebral. Esta é uma complicação séria relacionada a diversos fatores, tais como, tipo de oxigenador utilizado, presença de filtros arteriais, nível de temperatura corpórea, utilização de parada circulatória total ou não, equilíbrio ácido-básico durante a hipotermia, entre outros. Além disso, as lesões cardíacas por si só estão associadas a um mal desenvolvimento cerebral e, são responsáveis por induzir lesões hipóxico-isquêmicas, mesmo no cardiopata não operado.

A incidência de vários graus de lesão cerebral após a cirurgia cardíaca pediátrica, é de difícil avaliação, pois depende da sensibilidade do método diagnóstico empregado. As alterações neurológicas têm se mostrado indicador da qualidade da cirurgia e sua redução é a grande preocupação das equipes de cirurgia cardíaca.

Nos últimos anos, têm ocorrido uma progressiva redução na mortalidade devido à correção precoce de defeitos cardíacos congênitos. O aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas vem permitindo a re-construção de defeitos complexos. Em vários centros, a mortalidade atual é próxima de zero para diversos diagnósticos morfológicos. Entretanto, essa melhora em termos de mortalidade não ocultou um amplo espectro de morbidade associada à utilização de CEC.

O desenvolvimento da criança após o nascimento é rápido e dinâmico, tendo cada sistema uma velocidade de evolução diferente. A circulação extra-corpórea representa um estresse extremo à função desses sistemas em desenvolvimento e, suas respostas não são as mesmas descritas em adultos. As conseqüências neurológicas da CEC no cérebro em desenvolvimento são diferentes daquelas observadas em cérebros desenvolvidos ou em degeneração.

As conseqüências deletérias da CEC nessas crianças, apesar do sucesso da correção cirúrgica, podem ser observadas por décadas. A qualidade de vida delas é provavelmente prejudicada. Além disso, o impacto em toda família (pais e irmãos) ainda deve ser estabelecido.

A prática da CEC melhora e continua a melhorar a cada dia apontando para a diminuição de seqüelas. A pesquisa científica tem papel importante neste contexto .

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura têm os seguintes objetivos em relação ao tema alterações neurológicas pós-cirurgia cardíaca em crianças:

- 1) descrever os processos biológicos envolvidos no desenvolvimento e maturação cerebrais
- 2) apresentar algumas considerações sobre a fisiopatologia envolvida na utilização da circulação extra-corpórea
- 3) descrever os principais achados neurológicos
- 4) apresentar detalhadamente a relação da cardiopatia e cirurgia cardíaca com o desenvolvimento neuro-psicomotor
- 5) apresentar os marcadores de injúria cerebral mais utilizados
- 6) resumidamente, apresentar as perspectivas futuras na pesquisa a cerca da neuro-proteção

Posteriormente serão apresentados os dois instrumentos utilizados neste estudo para aferir o estado de desenvolvimento neuro-psicomotor :

- 7) Exame neurológico do desenvolvimento

8) Teste de Denver II (Frankenburg, 1992)

E, finalmente, teremos uma breve descrição da utilidade dos parâmetros metabólicos e hemodinâmicos para acompanhamento das crianças nas primeiras horas de pós-operatório:

9) Dosagem arterial de lactato

10) Aferição da saturação venosa central de oxigênio

2.1 Desenvolvimento e maturação cerebrais

A compreensão das respostas próprias e da vulnerabilidade das crianças à CEC fornece uma base sensata para o planejamento cirúrgico desses pacientes, para que se minimize a morbidade devido a ela.

O sistema nervoso central (SNC) é o primeiro sistema orgânico a se desenvolver e o último a completar esse desenvolvimento (Lemire and Warkany, 1986). Após o período embrionário, o cérebro continua a se desenvolver estruturalmente em quatro fases concomitantes: proliferação celular, diferenciação neuroblástica, migração neuronal e desenvolvimento do circuito neural (Kellaway, 1984).

A fase de diferenciação celular é geneticamente programada, assim, os fatores ambientais tornam-se importantes mais tarde. O tempo necessário para se completar a diferenciação varia para as diferentes áreas do cérebro (Moore, 1985).

Proliferação neuronal, migração e diferenciação permitem ao cérebro atingir a sua estrutura e organização (Moore, 1985).

Maturação dendrítica, formação e modificação sináptica, constituem a fase final que estabelece a sutileza do circuito do SNC. Essa fase é dependente, tanto da especialização morfológica, como bioquímica do neurônio. Esse processo é parcialmente programado pelo código genético, mas como também a diferenciação, pode ser modificada por influências externas. Existe uma especificidade definida para a arquitetura das conexões neuronais, entretanto, essa organização sináptica pode ser remodelada por input sensorial. Esse potencial para remodelamento em resposta ao ambiente é chamado plasticidade (Moore, 1985).

A fase final do desenvolvimento do circuito continua por algum tempo durante a infância. Nesta fase, parecem existir janelas de tempo onde a plasticidade é possível. Diferentes regiões do cérebro podem ter tempos e sensibilidades variáveis (Kellaway, 1984). Períodos sensíveis podem estar parcialmente sobre controle hormonal, já que em experimentos animais, epinefrina e acetilcolina podem influenciar essa sensibilidade (Kasamatsu & Pittigrew, 1976; Bear & Singer, 1985).

A plasticidade do SNC pode ser um importante fator na resposta cerebral à injúria, especialmente durante o desenvolvimento. Morte celular seletiva foi identificada como um processo normal pelo qual o SNC é modificado durante o desenvolvimento (Hamburger & Oppenheim, 1982). Adicionalmente, o processo de eliminação axonal, no qual os processos axonais formados são mais tardiamente perdidos, também contribui para o desenvolvimento do SNC (O'Leary et al, 1982).

A formação e modificação das sinapses, morte celular, processo de eliminação axonal formam o mecanismo básico de alteração do neurocircuito pelo qual a plasticidade opera. Processos de destruição controlada, tanto quanto construção, são partes normais da plasticidade (Purpura, 1975; Vaugh & Kurtzberg, 1984).

Desenvolvimento estrutural do SNC ,deste modo, envolve uma série complexa de eventos sobrepostos e passos interativos que resultam no SNC maduro. Apesar da migração e proliferação estarem quase completas ao termo, a diferenciação neuronal e a maturação do circuito neuronal (incluindo a formação da sinapse, crescimento axonal e processo de eliminação e mielinização) são ativos por períodos variados até o nascimento (Purpura, 1975; Vaugh & Kurtzberg, 1984).

Esses processos são delicadamente balanceados e altamente sensíveis a estímulos externos, tanto normais, como patológicos. O período desde o sexto mês de gestação até o sexto mês pós-termo é crítico para o desenvolvimento das conexões corticais que embasam as funções perceptual e cognitiva (Purpura, 1975; Vaugh & Kurtzberg, 1984). Esse período ,também, coincide com o momento onde a maioria dos procedimentos que requerem CEC são realizados para correção dos defeitos cardíacos mais comuns.

Intimamente ligados ao desenvolvimento estrutural do SNC estão os desenvolvimentos elétrico, vascular e bioquímico.

2.2 Fisiopatologia envolvida na utilização da circulação extra-corpórea

O objetivo da presente seção é oferecer um panorama geral das principais peculiaridades fisiológicas dos indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca com utilização de circulação extracorpórea para que se compreenda as possíveis influências a nível de função cerebral.

2.2.1 A hipotermia

A aplicação da hipotermia na cirurgia cardíaca foi paralela ao desenvolvimento da CEC (Ellis, 1991). Atualmente, vários níveis de hipotermia são utilizados dependendo do defeito cardíaco a ser corrigido.

A redução da temperatura em conjunção com a utilização de CEC confere inúmeras vantagens. A hipotermia é mandatória para a proteção cerebral quando parada circulatória total é necessária (Coraboeuf & Weidman, 1954; Ginsberg et al, 1992). A diminuição da taxa de fluxo permitida pelo uso da hipotermia facilita a exposição cirúrgica por reduzir o volume de fluxo colateral para o campo operatório. A redução na taxa de fluxo pode aliviar os efeitos deletérios da CEC em vários órgãos e sistemas. Por fim, a hipotermia sistêmica previne re-aquecimento miocárdico e contribui para sua proteção; bem como, oferece uma margem de segurança para pequenos períodos de parada circulatória caso esta seja necessária (Kao et al, 1982; Shattock & Bers, 1987).

Almeja-se, com a diminuição da temperatura, a redução da taxa metabólica. Este é o componente principal de todos métodos clínicos que desejem melhorar a tolerância do corpo e seus diferentes órgãos à isquemia (Coraboeuf & Weidman, 1954).

Deve-se considerar as mudanças bioquímicas e biofísicas que devido à hipotermia. Algumas delas são, sem dúvida, benéficas em retardar o aparecimento de injúria isquêmica. Por outro lado, é evidente que nem todas as mudanças celulares em resposta a hipotermia são vantajosas (Greeley et al, 1991).

Além dos efeitos deletérios da hipotermia, a criança submetida à CEC pode ser alvo de seqüelas como resultado da diminuição do fluxo sanguíneo. Esses efeitos patológicos podem ocorrer sobre células parenquimatosas como neurônios e miócitos, sobre o sistema

vascular como um todo; neste, particularmente, sobre as células endoteliais e, finalmente sobre as células inflamatórias (Fantone, 1990).

A vulnerabilidade neuronal, tanto à hipotermia quanto ao baixo fluxo, é diferente em crianças e adultos. Essa diferença, em parte, se deve às variações na expressão de receptores de neuro-transmissores excitatórios (Tremblay, 1988; Greenamyre, 1987; Hagberg et al, 1990).

2.2.2 O fluxo da bomba e cerebral

Durante a CEC, o organismo perde, temporariamente, a habilidade de regular o débito cardíaco. Ele é determinado pela bomba propulsora da máquina de perfusão.

O fluxo sanguíneo durante a CEC é menor do que o normal. São utilizados fluxos reduzidos, pois acredita-se que fluxos maiores causariam maior dano aos componentes figurados do sangue (Fantone,1990).

A hipotermia é importante na tentativa de diminuir os efeitos deletérios da hipotensão tecidual. O consumo de O₂ diminui, progressivamente, com a diminuição da temperatura (Jonas,1994).

Em algumas situações especiais, são necessários fluxos muitíssimos baixos ou até mesmo parada circulatória total durante a cirurgia. Tais fluxos podem levar à hipotensão tecidual importante. Esta pode ser mal tolerada pelo sistema nervoso central, o que gera lesão celular e até morte neuronal. Isso não significa isquemia global do cérebro, pois a suscetibilidade à deficiência de oxigenação é diferente nas diversas regiões do cérebro.

Essas diferenças existem em parte devido à anatomia vascular cerebral, como também resultado de alterações bioquímicas que ocorrem em resposta à isquemia (Jonas, 1994).

Vários estudos experimentais têm examinado o limite mínimo de fluxo sanguíneo que é tolerado em hipotermia (Fox et al, 1982; Soma et al, 1989; Miyamoto et al, 1986; Swain et al, 1991). Parece que a 20 ° C a taxa de perfusão para fluxo cerebral ótimo deve ser superior a 30ml/Kg/min (Miyamoto et al, 1986).

2.2.3 O resfriamento

O resfriamento de superfície diminui o tempo de CEC e resulta em resfriamento mais uniforme de todo corpo (Wolfson et al, 1963). O resfriamento durante a CEC gera uma redução da resistência vascular sistêmica que pode trazer distúrbios circulatórios desfavoráveis ao cérebro (Zingg and Kantor, 1960; Civalero et al, 1962; Horecky et al, 1966). Bellinger et al (1991) encontram que a variável trans-operatória mais fortemente associada com desenvolvimento intelectual é a duração do resfriamento em CEC antes da hipotermia com parada circulatória total.

2.2.4 O manejo do pH durante a CEC

O manejo do pH arterial e do pCO₂ durante a CEC permanece controverso. Jonas et al (1993) comparando a técnica de correção do pH pela temperatura (ph stat) com a

manutenção de um pH mais alcalino (alfa stat), viu-se que esta última estava associada a pior prognóstico neurológico. Por outro lado Bellinger et al (1991) em seu estudo verificaram que, com o uso da estratégia de pH stat durante o resfriamento, é possível uma diminuição do tempo para resfriamento homogêneo do cérebro.

2.2.5 A ultrafiltração modificada

O uso da ultrafiltração modificada remove o excesso de água acumulada, efetivamente hemoconcentra o paciente, reduz a perda sangüínea e a necessidade de transfusões no período pós-operatório. Além disso, diminui os dias de ventilação mecânica, tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) quando comparados com crianças onde a ultrafiltração modificada não foi utilizada (Naik et al, 1991).

2.2.6 A resposta metabólica

A correção dos defeitos cardíacos gera múltiplas fontes de estresse para a criança. Em resposta a criança reage de diversas formas. Essas reações do organismo são para manter a homeostasia e facilitar a cicatrização. Parte dessas respostas são inflamatórias e imunológicas. Ocorrem, também, respostas a nível metabólico. Neste nível, estão envolvidos os carboidratos, as proteínas e os lipídios. São, ainda, observadas repercussões hormonais (Jonas , 1994).

As principais fontes de stress são a CEC, a hipotermia, a hemodiluição, os períodos de baixo fluxo ou ausência dele, o trauma cirúrgico, as medicações anestésicas, a heparinização, a exclusão dos pulmões da circulação e por fim o estresse emocional de uma grande cirurgia (Jonas , 1994).

Algumas das respostas ao estresse são controladas, em parte, pelo sistema nervoso central (Hume & Egdahl,1959). O sistema mais envolvido é o eixo hipotálamo-hipófise, entretanto os detalhes desses mecanismos ainda não estão bem descritos. Ocorre um aumento da temperatura mediada centralmente após a CEC (Wilson et al, 1988). A taxa metabólica basal também aumenta refletindo um estado de hipermetabolismo (Wilmore,1991).

Hiperglicemia é uma resposta comum tanto à cirurgia como à injúria. A taxa de gliconeogênese pelo fígado é relacionada ao grau de injúria (Wilmore et al,1980). A glicose é sintetizada a partir de um grande número de precursores incluindo aminoácidos, glicerol, lactato e piruvato.

O consumo de glicose é máximo no local da injúria. As células inflamatórias que consomem muito da glicose (neutrófilos, macrófagos e fibroblastos) realizam metabolismo anaeróbio produzindo grandes quantidades de lactato. O lactato é re-sintetizado em glicose no fígado e o excesso é parcialmente excretado por produção de amônio. O consumo de glicose pelo cérebro e músculo esquelético fica próximo às taxas de repouso. Já, no rim, seu consumo dobra após a injúria. O restante do consumo metabólico se dá no local da injúria (Wilmore et al,1977).

Associado a isso há a insensibilidade à insulina (Black et al, 1982) e diminuição da captação da glicose pelos músculos (Brooks et al, 1984).

A resposta catecolaminérgica à injúria é uma das mais importantes devido a seus efeitos cardíacos e vasculares. Durante a fase aguda da injúria aumentam os níveis tanto de adrenalina como noradrenalina para manter a perfusão. Elas também contribuem para um estado hipercatabólico. A injúria também leva a um aumento na secreção de ACTH, que por sua vez estimula a secreção de cortisol, facilitando o catabolismo proteico (Jonas , 1994).

A ocorrência de acidose láctica é comum, apesar da utilização, durante a CEC, de taxas de perfusão teoricamente adequadas. Uma saturação venosa mista durante a CEC maior do que 70%, em geral, é um sinal de que a taxa de perfusão está adequada para encontrar as demandas metabólicas do paciente (Jonas, 1995) (na ausência de comunicação aorto-pulmonar importante através de colaterais, ducto arterioso patente, comunicação sistêmico-pulmonar incontrolável).

São encontrados distúrbios eletrolíticos importantes nos pacientes pós- CEC tais como hipopotassemia (Bayley et al,1973), tendência a retenção de sódio (Ratcliffe et al, 1988) e hipocalcemia (Ridley et al,1990).

2.2.7 A resposta inflamatória

A CEC lesa elementos sangüíneos, introduz êmbolos e inicia uma série de reações complexas que usualmente defendem o corpo do sangramento, trombose e invasão de organismos e substâncias estranhas. Essas reações de defesa durante e depois da CEC causam distúrbios na permeabilidade capilar, tônus vascular, balanço hídrico, disfunção de múltiplos órgãos. Elas são coletivamente chamados de “resposta inflamatória sistêmica” (Blackstone et al, 1982).

O contato dos elementos do sangue com uma superfície sintética não endotelizada e a existência de turbulência ativam, mas também, injuriam alguns elementos (Edmunds, 1995).

Proteínas plasmáticas e lipoproteínas são desnaturadas durante a CEC. A desnaturação das proteínas aumenta a viscosidade, diminui a solubilidade das proteínas plasmáticas e produz macro-moléculas que se agregam e modificam o perfil de reações químicas (Lee et al, 1961).

IgG, IgA, IgM, albumina e globulina diminuem durante a CEC mais do que esperado pela hemodiluição. Essas proteínas são provavelmente removidas do plasma pelo sistema reticuloendotelial. A CEC causa hemólise (Clark et al, 1979; Salama et al, 1988) e também lesa as plaquetas e leucócitos. A injúria direta é menos lesiva do que sua ativação.

A formação de microêmbolos sólidos, especialmente microagregados celulares, deve-se basicamente, à agressão celular pelos componentes das CEC e pela ativação plaquetária e leucocitária, desencadeada pelo contato do sangue com superfícies não endotelizadas do circuito extracorpóreo, além de promover uma reação inflamatória tecidual com aumento de prostaglandinas e ativação do complemento (Edmunds, 1995).

Durante o procedimento foram encontrados dois picos de incidência de formação de microembolos, através de um estudo de doppler de carótida esquerda em pacientes submetidos à extracorpórea: imediatamente após a incisão da pele e após a liberação do clampeamento aórtico; possíveis explicações incluem presenças de micro-bolhas de ar introduzidas via linhas venosas como anestésicos adicionais e relaxantes musculares são administrados e matéria particulada liberada de medula óssea durante a esternotomia (O'Brien et al, 1997).

Embolismo gasoso é menos comum quando oxigenadores de membrana e bombas centrífugas são utilizados. Mesmo utilizando-se heparina no sistema há formação de fibrina no sistema (Davies et al, 1980) além da agregação plaquetária (Gluszko et al, 1987).

Durante a CEC tanto a via alternativa com a clássica do complemento são ativadas (van Oeveren et al, 1985; Wachtfogel et al, 1989). Os neutrófilos são ativados pelo complemento durante a CEC (Salama et al, 1988).

A ativação dos neutrófilos causa a liberação de enzimas proteolíticas potentes. Essas células seqüestradas no pulmão lesam as células endoteliais, causando extravasamento de sangue e fluídos para o interstício e espaço perivascular. Ocasionalmente diminuição da complacência pulmonar, aumentando a diferença arterio-venosa de oxigênio característica da lesão pulmonar pós- CEC (Miller et al, 1989). É descrito também a ativação de neutrófilos através de moléculas de adesão que levam a agregação de leucócitos e plaquetas amplificando as interações tais como a síntese de leucotrienos transcelulares que promove a ativação e atração de outros neutrófilos posteriormente (Kappelmeyer et al, 1993)

As interações entre leucócitos e endotélio mediadas pelas moléculas de adesão têm papel importante na lesão de isquemia/reperfusão (Harlan et al, 1990).

Um grande número de substâncias vasoativas são produzidas e liberadas durante a CEC. Há aumento de renina, angiotensina I e II (Taylor et al, 1977). Há aumento também de vasopressina (Wu et al, 1980). Além disso há aumento da produção de prostaglandinas E-2 durante e após a CEC (Faymonville et al, 1986) e óxido nítrico (Vane et al, 1990).

2.2.8 Os agentes anestésicos

As altas doses de fentanil e alfentanil utilizadas resulta na lentificação no eletroencefalograma inclusive com ondas delta de alta voltagem (Sebel et al,1981; Bovill et al, 1983; Scott et al 1985) Outros anestésicos intravenosos como midazolam estão associados com diminuição tanto na taxa metabólica como no fluxo cerebral (Klotz et al,1985; Fleischer et al 1988).

Níveis altos de lactato são associados com resposta ao estresse aumentadas verificada em lactentes submetidos a CEC, esta situação pode ser atenuada pelo uso de altas doses de opióides utilizadas na anestesia e que se prolonga até o período pós-operatório na unidade de tratamento intensivo, potencialmente diminuindo o risco para má evolução neurológica (Anand et al,1990; Anand and Hickey,1992). Os opióides também diminuem a resposta hormonal ao estresse pós- CEC, particularmente a resposta catecolaminérgica e podem diminuir marcadamente o consumo de oxigênio, tais efeitos são importantes para a proteção cerebral (Besedovsky et al, 1985; Lumpkin,1987; Swartz,1991). Além disso, o uso de relaxantes musculares diminuem o consumo de oxigênio durante a CEC com hipotermia por inibirem o tônus muscular (Irish et al,1991).

2.3 Os Achados neurológicos

O estudo das repercussões da doença cardíaca sobre a função cerebral é complexo. As crianças com cardiopatia tem fatores de risco múltiplos para injúria cerebral, que incluem hipoxemia crônica ou insuficiência cardíaca congestiva, desnutrição, policitemia,

comunicação do lado direito com o lado esquerdo do coração com risco de eventos embólicos, episódios de arritmia ou parada cardíaca e anomalias em outros órgãos.

Complicações cerebrais ocorrem de maneira muito ampla e incluem processos agudos como convulsões, embolia cerebral e acidentes cerebro-vasculares até efeitos mais insidiosos no processo de neurodesenvolvimento e aquisição dos principais marcos.

2.3.1 As convulsões

As convulsões estão entre os eventos neurológicos mais comuns no período pós-operatório (Fallon et al, 1995, Menache et al, 2002).

O significado das convulsões pós-operatórias até recentemente era pouco definido. Convulsões registradas no EEG em lactentes não paralisados produziram convulsões com significado clínico (Rowe et al, 1987).

A presença de convulsões após hipotermia profunda com parada circulatória varia de 4 a 19% dos lactentes e neonatos no pós-operatório imediato, relatada em diversos estudos (Brunberg et al, 1974; Clarkson et al, 1980; Ehay et al, 1984; Fallon et al,1995; Miller et al,1995; Clancy et al, 2003), de um modo geral varia de 1,3 (Menache et al,2002) a 20% (Clancy et al, 2001).

Essas convulsões são geralmente transitórias e em vários relatos não são seguidas de seqüelas funcionais tardias. No entanto, Rappaport et al (1998) encontrou que a presença de convulsões clínicas ou eletroencefalográficas no período pós-operatório de correção de transposição de grandes vasos foram associados com piores resultados de desenvolvimento

neurológico, alterações em ressonância magnética no seguimento de 1 a 2 anos após a cirurgia desses pacientes.

Alguns fatores de risco para presença de convulsões no pós-operatório são descritos como condição genética pré-existente, parada circulatória com hipotermia profunda acima de 60 minutos e obstrução de arco aórtico (Clancy et al, 2003), uso de ciclosporina pós-transplante (Menache et al,2002).

2.3.2 Os acidentes cérebro-vasculares

Os eventos cérebro-vasculares ocorrem nos primeiros 20 meses de vida em 75%, dos pacientes com cardiopatia congênita cianótica não-coriçada ; tetralogia de Fallot (TOF) e transposição de grandes vasos (TGV) perfazem 90% dos casos (Cottrill and Kaplan,1973; Phornphutkul et al, 1973). As crianças com menos de 2 anos podem sofrer infartos espontâneos que aparecem freqüentemente após crises de cianose (Terplan,1973; 1976). Baixos níveis de hemoglobina podem favorecer eventos arteriais enquanto altos hematócritos são comuns em trombozes venosas (Tyler,1953).

As trombozes venosas são mais comuns (Berthong & Sabiston, 1951) e se correlacionam com desidratação e altos hematócritos; enquanto que, as arteriais, são observadas em crianças com deficiência de ferro. Ambas estão associadas com hiperviscosidade sanguínea (Cottrill & Kaplan,1973; Linderkamp et al, 1979).

Na maioria dos casos não existem diferenças clínicas entre eventos arteriais e venosos. Eles manifestam-se por déficits neurológicos súbitos no território de um vaso cerebral maior (Hilal et al,1971). Em pacientes com cardiopatia cianótica o envolvimento

da artéria cerebral média é mais comum, mas outros vasos podem também ser comprometidos.

Hemiplegia de início súbito é a apresentação clínica mais usual; porém, podem ocorrer, também, hemianopsia ou afasia. Fraqueza é máxima logo do início e flacidez é a regra. (Isler, 1984). Espasticidade e sinais piramidais aparecem mais tardiamente.

O grau de recuperação é variável com uma melhora esperada nas primeiras 2 a 3 semanas. Convulsões podem acompanhar os episódios, e em 10% dos casos podem seguir ao evento agudo em um período de latência de 6 meses a 5 anos. Cerca de 20% das crianças com esse problema são retardadas mentais (Cottrill & Kaplan, 1973).

Hemiplegia aguda também pode ser resultado de embolia devido à endocardite em crianças com *shunts* intracardíacos congênitos. Cerca da metade dessas crianças desenvolvem êmbolos ao longo de sua doença (Cutler et al, 1958). Esses vão, usualmente, para os pulmões e cérebro. Deve-se excluir a presença de embolização em todos distúrbios súbitos de consciência, ou hemiparesia, convulsões e afasia.

Prolapso de válvula mitral é também uma causa rara de ataques isquêmicos recorrentes. Podem afetar qualquer território, inclusive, os vasos retinianos (Jackson et al, 1984). Complicações trombo-embólicas surgem pós cateterismo cardíaco, principalmente, naqueles pacientes investigados no primeiro ano de vida (Terplan, 1976).

Os abscessos desenvolvem-se geralmente em áreas de infarto prévio; por isso, são raros em menores de 2 anos (Weil, 1990).

2.3.3 Os movimentos coreoatetósicos

A presença de movimentos coreoatetósicos ocorrem no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca com utilização de hipotermia profunda com ou sem parada circulatória (Deleon et al, 1990). É sugerido que pode se resultado da perfusão de sangue muito frio por períodos prolongados com fluxos relativamente altos (Deleon et al, 1990).

Gherpelli et al (1998) observaram crianças que desenvolveram movimentos coreoatetósicos após a cirurgia cardíaca com utilização de circulação extra-corpórea e hipotermia. Esses movimentos envolvem primariamente os membros, a musculatura facial, língua levando à disfagia grave. Têm início agudo e variável. Os achados na tomografia de crânio, o exame do líquido e eletroencefalograma são inespecíficos. O prognóstico é bom. Na maioria dos casos desaparecem, entretanto, o óbito e a manutenção do quadro podem acontecer. Sua patogênese ainda deve ser melhor determinada.

du Pleiss et al (2002) em um estudo retrospectivo relataram que essas crianças apresentam déficit de memória, atenção e linguagem, com quociente de inteligência em média de 67 (variando de 40 a 122) a longo prazo. Existe, também, prejuízo na função motora com discinesia persistente em 47% delas.

2.3.4 As crises de cianose

Crises de cianose constituem uma complicação importante da doença cardíaca cianótica em pelo menos 10-20% desses pacientes. Os episódios ocorrem entre 6 meses e 3 anos de idade e podem ser precipitados por cansaço, alimentação ou defecação. São caracterizados por hiperpnéia e aumento súbito da cianose prévia. O nível de consciência está diminuído e podem ocorrer convulsões nos casos severos (Tyler & Clark, 1957).

O EEG no estágio inicial e durante o episódio demonstra características específicas e se pode dizer que tais convulsões são provocadas por anóxia e não por epilepsia (Daniels, 1987).

2.3.5 As mal formações do SNC associadas às cardiopatias

A associação de anomalias neurogenéticas e malformações do SNC são mais freqüentes em crianças com cardiopatia congênita do que na população em geral. Anormalidades no SNC existem em 2-5% dos casos de TGV, em 5-10% dos casos de TOF, 4-10% dos casos de *truncus arteriosus* e 2-10% dos casos de hipoplasia de ventrículo esquerdo (HLVS) (Fyler et al, 1980; Glauser et al, 1990).

As malformações cerebrais podem incluir tanto anormalidades maiores, como menores. É comum a microcefalia. Nos não cianóticos, anomalias cerebrais são freqüentes com defeitos septais pela associação com Síndrome de Down. Encontra -se em portadores de coartação da aorta (CoAo) ou estenose aórtica. Coartação é associada com aneurisma e pode produzir hemorragia cerebral na ausência de aneurisma. (Freedom, 1989).

2.3.6 Os achados em exames de imagem

Miller et al (1995) demonstraram que 55 % dos lactentes submetidos à cirurgia cardíaca possuem ultrassom cerebral com alguma alteração mesmo antes da cirurgia.

Mahle et al (2002) realizaram ressonância nuclear magnética (MRI) antes, logo após e alguns meses após a cirurgia cardíaca para avaliar a evolução das injúrias neurológicas. Alterações como leucomalácia periventricular (PVL) e infarto foram encontradas em 24 % dos pacientes já no pré-operatório. No entanto novas PVLs foram identificadas em 48%, novos infartos em 19% e novas hemorragias parenquimatosas em 33%. Assim, novas lesões ou piora das iniciais ocorreram em 67%. A resolução das lesões iniciais foi demonstrada em 30% em um período de 4 a 6 meses após a intervenção cirúrgica.

2.3.7 Os achados anatopatológicos

Nas necrópsias de pacientes com cardiopatia encontra-se alterações cerebrais em 30%. Estas incluíam infartos recentes e antigos; bem como, hemorragias (Berthong & Sabiston, 1951). Estudo semelhante observou alterações em 75% dos pacientes (Cohen, 1960) em outro se obteve achados em 37% (infartos, alterações hipóxicas difusas e necrose de substância branca) (Terplan,1973). Um estudo brasileiro (Rosenberg et al,1992) obteve 37% de alterações neurológicas nos pacientes que se submeteram à necrópsia pós-cirúrgica (infarto, hipóxia, hemorragia, leucomalácia periventricular e processos infecciosos).

2.3.8 Os achados no exame neurológico

O exame físico realizado por neurologista pediátrico antes da cirurgia e semanalmente até a quarta semana de pós-operatório observou que o nível de consciência melhora ao longo do período analisado. Essa melhora tem relação direta com menor tempo de hipotermia profunda e parada circulatória. Encontrou também movimentos hipercinéticos acompanhados de discinesias orofaciais em 11%, todos com recuperação total antes da alta hospitalar. A hipotonia foi o achado pré-cirúrgico mais comum em 43% e se manteve praticamente inalterado após o procedimento. Por fim, evidenciou-se hipertonia ou achados piramidais em 7%; bem como, tonus assimétrico em 5% (Miller et al ,1995).

As crianças com cardiopatia cianótica não corrigida têm motricidade grosseira menos desenvolvida do que controles. Essa alteração persiste após a correção. A motricidade fina está alterada antes da cirurgia, mas chega a níveis normais após dois anos de correção (Stieb et al, 1999).

Pode ocorrer um aumento no percentual de indivíduos com alteração motora em um período de avaliação longo, por volta de 5 anos. As principais alterações relatadas são dispraxia motora , problemas de coordenação motora grossa e fina (Hovëls-Gürich et al 2002).

2.3.9 Os achados no desenvolvimento neuro-psicomotor

A avaliação do desenvolvimento é, provavelmente, a medida mais sensível para se acessar o impacto da cirurgia cardíaca na função cerebral de crianças pequenas. O refinamento das técnicas de avaliação, nos anos recentes, tem reduzido erros inter-observador e permitem prever mais acuradamente a capacidade intelectual futura bem precocemente.

A heterogeneidade da população examinada é um importante problema dos estudos que utilizam testes de desenvolvimento no seguimento de cirurgia cardíaca. Vários tipos de defeitos cardíacos tem sido incluídos. Estes estão associados tanto à insuficiência cardíaca, como a *failure to thrive*, quanto à cianose pré-operatória. Uma faixa etária muito variável também tem sido encontrada em tais estudos.

Várias crianças submetidas à cirurgia cardíaca ficam livres de sintomas neurológicos, no entanto, um número significativo fica com seqüelas neurológicas permanentes e disfunção do desenvolvimento neuropsicomotor (Ferry, 1990; Heying et al,1999; Ditrtrich et al,2003) e intelectual (Haneda et al,1996).

O desenvolvimento cognitivo da criança com doença cardíaca congênita é usualmente pior quando comparado a crianças sem cardiopatia (Yang et al,1994; Sharma et al,2000; Wray & Sensky, 2001; Ditrtrich et al,2003). Além disso, nos cardiopatas cianóticos a função cognitiva está mais freqüentemente anormal do que nos não cianóticos (Silbert et al, 1969; Wray & Sensky, 1999). Entretanto, Utens et al (2001) não verificaram diferenças nos escores cognitivos de crianças aguardando intervenção cirúrgica quando comparadas com grupos de referência.

Para Linde et al (1967) o atraso desenvolvimento neuropsicomotor era atribuído principalmente à desnutrição e hipoxemia crônica.

Estudos iniciais demonstraram que crianças com cardiopatia congênita cianótica têm desenvolvimento motor atrasado (Linde et al, 1976; Silbert et al, 1969; Newburger et al, 1984). Outros estudos pioneiros investigaram a contribuição dos procedimentos cirúrgicos para esses prejuízos. Whitman et al (1973), bem como, Haneda et al (1996) não encontraram nenhum efeito adverso da circulação extra-corpórea na função intelectual. Os escores pré- e pós operatórios permaneceram constantes; contudo, a disfunção cerebral pode ocorrer se parada circulatória maior do que 50 minutos for utilizada. Outro estudo com crianças operadas utilizando-se parada circulatória com hipotermia obtiveram quocientes semelhantes aos cardiopatas cianóticos não submetidos à hipotermia (Ikse- Haka et al, 1978). Um dos únicos estudos com pacientes pós correção de comunicação interventricular observou que a hipotermia profunda e parada circulatória produziu maiores índices de atraso (Wright et al, 1979).

A duração da parada cardíaca (Bellinger et al, 1991; Goldberg et al, 2000) e tempo de resfriamento (Bellinger et al, 1991) também tem impacto negativo sobre o desenvolvimento tardio, além do nível sócio-econômico (Goldberg et al, 2000) e a presença de convulsões no período pós-operatório (Rappaport et al 1998; Goldberg et al, 2000).

Alguns pacientes na época da cirurgia são hipotônicos, desnutridos e demonstram atraso no desenvolvimento (Newburger et al, 1984). Explicações possíveis incluem mal-formações associadas, conseqüências a longo prazo dos eventos anóxicos, convulsões prolongadas e infartos, tanto como, hipóxia crônica.

O papel da hipóxia pode ser observado em pacientes com transposição de grandes vasos (TGV) onde a idade em que o reparo é realizado influencia o nível cognitivo

alcançado pelo paciente, ou seja, sugere-se que quanto mais tardia a correção maior a associação com prejuízo das funções cerebrais superiores. (Newburger et al, 1984) Sabe-se, também, que a hipóxia crônica em pacientes com cardiopatia cianótica é associada a prejuízo na função motora, inabilidade de fixar atenção e desempenho acadêmico baixo (O'Dougherty et al,1985).

Essas observações são relatadas tanto em crianças com insultos crônicos, como hipóxia, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. Elas talvez estejam se tornando menos significativas no contexto do diagnóstico precoce e total antes do primeiro ano.

Em lactantes com doença cardíaca congênitas tem-se evidência de que possa ocorrer atraso precoce no processo de maturação cérebro-cortical. A avaliação dos efeitos da hipoxemia crônica na maturação do tronco cerebral usando potencial evocado auditivo encontrou uma correlação negativa entre a mielinização do tronco cerebral e pressão parcial de oxigênio ou saturação de oxigênio. Esses achados indicam que a hipoxemia crônica é pelo menos um dos fatores na maturação da via auditória do tronco cerebral (Sunaga et al, 1992). A anóxia aguda induz a maturação retardada do cérebro (Hecox & Cone, 1981) e atrasa a formação de fibras de mielina (Byrne et al,1990; Takashima & Becker, 1984). Isto gera um potencial para prejuízo no desenvolvimento no primeiro ano (Davinson & Dubbing, 1966; McArdle et al,1987; Salamy et al, 1980).

A hipoxemia crônica parece ser o maior fator de prejuízo intelectual nessas crianças. A correção precoce favorece melhores quocientes intelectuais em pacientes com TOF e TGV (Finley, et al,1974; Newburger et al, 1984; O'Dougherty et al,1985;)

Com a comparação da técnica de baixo fluxo versus parada circulatória durante a perfusão de pacientes com TGV pôde-se verificar que os últimos tinham desempenho motor pior aos quatro anos.Os escores de ambos grupos estavam abaixo do esperado em

vários domínios incluindo quociente de inteligência, linguagem, integração visual motora, função motora e controle oromotor (Bellinger et al, 1999).

Recentemente Wray e Sensky (2001) não observaram nenhuma modificação nos escores de inteligência e desempenho acadêmico pré e pós procedimento em um intervalo de 1 ano. Puderam notar, também, que os pacientes portadores de cardiopatia desempenhavam pior do que os submetidos a transplante de medula. No entanto, esses déficits só foram mantidos e significativos após a cirurgia nas com lesões cianóticas (Wray & Sensky, 1999). Sugere-se que a natureza da lesão cardíaca continua a prejudicar a cognição e o performance acadêmico mesmo após a correção, pois o desempenho dos cardiopatas foi pior do que os transplantados (Wray & Sensky 2001).

Anormalidades no potencial evocado em neonatos e lactentes antes realização da cirurgia cardíaca predizem a persistência de atraso no desenvolvimento um ano após a correção (Limperopoulos et al 1999).

Anormalidades do desenvolvimento em neonatos e lactentes com cardiopatia congênita já são encontradas em 38% destes, não modificando a curto prazo na maioria (Limperopoulos et al 2000). Apenas 21 % delas tem um funcionamento dentro do esperado para sua idade. Dificuldades funcionais em tarefas comuns do dia-a-dia foram observadas 40%, enquanto que metade tinha habilidades pobres de sociabilização. Potenciais fatores de risco foram documentados como estado de neurodesenvolvimento perioperatório, microcefalia, tempo de parada circulatória com hipotermia profunda, tempo de internação em unidade de tratamento intensivo, idade na cirurgia e educação materna (Limperopoulos et al 2001).

A avaliação aos 8 a 14 anos, através de um estudo de coorte, verificou a presença de alta incidência déficits neurológicos e de desenvolvimento significativos. A severidade dos

déficits variou de motricidade grosseira a prejuízos sutis na motricidade fina, fala e linguagem. Os piores resultados estão relacionados a acidose e hipóxia pré-operatória, tempo de CEC prolongado e instabilidade hemodinâmica pós-operatória (Hovëls-Gürich et al 2002).

2.4 Os marcadores de injúria cerebral

Os marcadores de injúria cerebral podem ser utilizados antes, durante e depois da cirurgia cardíaca. Eles podem ser separados em duas categorias distintas: neuro-imagem e marcadores de fluxo ou metabolismo cerebral.

McConnell et al (1990) identificaram a presença de alterações na ressonância nuclear magnética no pós-operatório, quando comparados com o exame antes da cirurgia de lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com hipotermia moderada. Elas foram descritas em 14 de 15 avaliados. Apesar disso, elas não eram acompanhadas de alteração clinicamente detectável.

Em um estudo (Rossi et al, 1986) realizado em crianças submetidas a parada circulatória total e hipotermia houve aumento na concentração de CK-BB no sangue periférico sugerindo a origem cerebral. Sugere-se, também, que exista uma proporção entre os níveis encontrados e a severidade do insulto isquêmico ao cérebro.

Isgro et al (1997) dosaram uma enzima enolase específica do neurônio (NSE) antes e após a perfusão. Essa enzima está envolvida na glicólise que é localizada nos processos neuronais e axonais. Ela é liberada no líquido e no sangue durante a injúria neuronal. Os níveis séricos elevados logo após a perfusão predisseram dano neurológico grave.

Por outro lado, ultimamente, a hipotermia profunda (sempre vista como medida protetora) tem sido associada com uma incidência aumentada de disfunção neurológica no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças. Como já sabemos, os estudos sugerem um mecanismo excitotóxico envolvendo a hiperestimulação de receptores de glutamato. A recaptação de glutamato ocorre primariamente pelos astrócitos. (Bissonnette et al, 1999).

Em um estudo experimental feito a partir de culturas de astrócitos submetidos a hipotermia profunda. Observou-se um aumento no glutamato extracelular no período de reaquecimento. Isto sugere que a disfunção de astrócitos pode ser uma origem possível das manifestações neurológicas observadas durante e após a hipotermia. O mecanismo pode envolver a captação reversa do glutamato após a falha energética dos astrócitos causada provavelmente por alterações persistentes no uso ou suprimento de oxigênio (Bissonnette et al, 1999).

Também, como parte da avaliação da atividade dos astrócitos, a proteína S-100-beta tem sido utilizada como um marcador. Tem-se uma elevação em seus níveis após o início da CEC em crianças sem danos neurológicos clinicamente detectáveis (Jensen et al, 2000) quando comparados com outros submetidas a cirurgias que não cardíacas, sugerindo a sua origem cerebral. Com a utilização de um nitroprussiato sódico liberador de óxido nítrico após a indução da anestesia, durante e após a CEC em neonatos submetidos a cirurgia cardíaca com hipotermia foi observada uma diminuição dos níveis sanguíneos da S-100-beta nos indivíduos tratados após 24 e 48h de pós CEC, no entanto o significado clínico neurológico ainda não foi estabelecido (ABdul-Khaliq et al, 2000).

2.5 As estratégias de neuroproteção

O estudo de formas de neuroproteção é ainda experimental. Dentre as alterações bioquímicas o fenômeno de excitotoxicidade tem grande importância (Seisjo, 1988; Meldrum, 1985; Olney et al, 1971). Trata-se do aumento da liberação de aminoácidos excitatórios que causa a morte do neurônio. Esses aminoácidos são neurotransmissores pré-sinápticos (aspartato e glutamato) cujas ações são mediadas pelos receptores NMDA, kainato(KA), quisqualato(QA).

Na isquemia estes receptores podem estar excessivamente ativados, abrindo os canais de cálcio da membrana neuronal, levando a alterações do fluxo iônico, alterações bioquímicas intracelulares e morte celular (Seisjo, 1988). O número de receptores NMDA e QA é maior em determinadas áreas cerebrais nas crianças (hipocampo, giro denteado, globo pálido). O último quando lesado provoca os movimentos coreatetóides encontrados na criança com lesão hipóxico-isquêmica.(Tremblay,1988; Greenamyre et al, 1987).

Atualmente têm se estudado a importância dos bloqueadores farmacológicos de receptores neuroexcitatórios como MK801; porém, seu uso em crianças ainda não foi tentado devido a pouca informação sobre seus efeitos funcionais a longo prazo (Tasker, 1992).

O alupurinol por ser um inibidor da formação de radicais livres de oxigênio tem sido utilizado para neuroproteção em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com parada circulatória . Seu benefício foi demonstrado em diminuir a taxa de convulsões em crianças com HLVS em um ensaio clínico randomizado cego quando a droga foi utilizada antes, durante e após a cirurgia. O estudo não mostrou proteção para outros tipos de defeito

cardíaco. Não houve diferença entre tratados e controles em relação a efeitos adversos (Clancy et al, 2001).

2.6 O exame neurológico do lactente

Os trabalhos publicados a respeito da evolução motora e dos sinais neurológicos da criança são numerosos. A maioria, entretanto, se ressentem de sistematização. Os compêndios de neurologia infantil são extensos, apresentando excessos de sinais e reflexos. O mesmo pode-se falar dos livros de psicologia que tratam da evolução psicomotora da criança (Diament, 2001).

Freqüentemente o neuropediatra, assim como o pediatra, são obrigados a recorrer a testes para avaliar as fases evolutivas da criança. A maioria dos testes é baseada em crianças normais e apresenta falhas quando aplicadas a encefalopatas. Cada um deles propõe uma escala de maturação diferente, segundo os estudos do autor (Diament, 2001).

Essas são algumas das razões que levou Diament a sistematizar alguns sinais e manobras do exame neurológico da criança. É um exame simplificado que permite uma idéia evolutiva da criança, mantendo o exame neurológico clássico. Leva em consideração a evolução de certas atividades da criança com o estudo estatístico sobre a incidência, o aparecimento e desaparecimento de dessas atividades (Diament, 2001).

Essa sistematização foi limitada ao primeiro ano de vida, pois esse representa a grande transição na evolução da espécie humana de atitudes passivas em decúbito dorsal, para posição ortostática, além disso, é o ano em que se processam as mais importantes modificações e os maiores saltos evolutivos em curtos períodos de tempo. Elaborada a

partir do primeiro mês de vida mês a mês alguns sinais e medidas no decorrer do primeiro ano de vida. O desenvolvimento da criança foi assumido como a inter-relação entre função estrutura, esta representada em maior grau pela mielinização. No primeiro ano de vida, há estreita relação entre as funções que aparecem e desaparecem e a evolução estrutural do sistema nervoso central (Diament, 2001).

Com base no exposto e na conceituação proposta por Lefèvre (1950) divide-se as manifestações da criança em 3 grupos: manifestações permanentes; reflexas transitórias , evolutivas. Assim, visou-se a simplificação do exame neurológico da criança, para expor ao clínico os pontos chave da evolução neurológica da criança, bem como estudar alguns reflexos e manifestações sensitivas mais importantes no primeiro ano de vida (Diament,2001).

A Tabela 1 dos anexos foi confeccionada a partir dos percentis de idade em meses apresentados por Diament em forma de gráficos ou de outras tabelas.

2.7 O Teste de Denver II

O Teste de Triagem de Desenvolvimento de Denver (Denver Development Screening Test-DDST) foi primeiramente publicado em 1967 para facilitar aos profissionais de saúde a detecção de problemas no desenvolvimento de crianças pequenas. Desde a sua publicação original o DDST tem sido amplamente utilizado. Ele foi adaptado e padronizado em vários países e já foi usado para triagem de mais de 50 milhões de crianças em todo o mundo. Como resultado deste vasto uso, ocorreu uma revisão do teste culminando com o teste de Denver II (Frankenburg et al,1992).

As razões para o novo teste são necessidade de novos itens de linguagem, adequação das normas de 1967 para a atualidade, dificuldades na interpretação e administração de alguns itens específicos, adequação do teste para vários subgrupos (étnicos, sexo, nível de educação materna e local de residência) (Frankenburg et al, 1992).

O teste de Denver II foi desenhado para ser usado em crianças aparentemente normais desde o nascimento até os seis anos de idade e administrado para avaliar a performance da criança em varias tarefas apropriadas para sua idade. O teste é válido para rastrear crianças assintomáticas para possíveis problemas, para confirmar suspeita intuitiva com uma medida objetiva e para monitorar crianças de risco para problemas de desenvolvimento. O objetivo do teste é comparar o desempenho de uma criança em várias tarefas com o desempenho de outras crianças da mesma idade (Frankenburg et al,1992).

O teste consiste de 125 tarefas, ou itens, que estão distribuídos em uma folha em quatro seções ou domínios para avaliar as seguintes áreas de função:

- **peessoal- social** , capacidade de lidar com as pessoas e suas necessidades;
- **motricidade fina ou adaptativa**, coordenação mão-olho, manipulação de pequenos objetos, solução de pequenos problemas;
- **linguagem** , ouvir , entender e expressar a linguagem;
- **motricidade grosseira**, sentar, caminhar, pular e vários movimentos musculares amplos

O teste também inclui cinco itens de Teste de comportamento para completar após a realização do teste. Classifica o comportamento da criança e ajuda o examinador a ter um perfil da criança (Frankenburg et al,1992).

Os 125 itens do DDST – II encontram-se distribuídos de 0 a 6 anos em barras de acordo com as porcentagens de 25, 50, 75 e 90 de acerto das crianças envolvidas no processo de padronização. Tais itens, descritos sob a forma de comportamentos, encontram-se em uma folha de registro, utilizada durante a avaliação da criança para a marcação do desempenho (Frankenburg et al,1992).

Assim, os possíveis resultados são:

- normal quando a criança realiza as tarefas as quais pelo menos 75% das crianças de sua idade realizam nos 4 domínios
- suspeito quando a criança falha em realizar pelo menos uma tarefa em cada domínio em que 75% das crianças da sua idade realizam
- indeterminado quando em alguma tarefa a criança não pode ser avaliada

(Frankenburg et al,1992).

Por ser um instrumento de baixo custo, de fácil e rápida aplicação, vem sendo recomendada a sua utilização para monitorar o desenvolvimento na infância (Affonso et al, 1999).

O Teste de Denver II foi aplicado em crianças de Singapura com a observação de algumas diferenças nas áreas da Linguagem e Pessoal-social, (Lim et al., 1994). Na Turquia, também foram observadas diferenças nas áreas Motora adaptativa e da Linguagem, que poderiam ser justificadas pela diferença nos padrões culturais, segundo Durmazlar et al. (1998).

No Brasil, o DDST II vem sendo aplicado em crianças prematuras, de peso ao nascimento inferior a 2500g, de baixa renda e desnutridas, revelando-lhe a potencialidade para rastrear as alterações no desenvolvimento, facilitando a detecção e a intervenção precoces (Halpern et al., 1996; Cunha, 2000).

Shultz et al (1999) traduziram para a língua portuguesa, o DDST II: objetivo, material e aplicação, avaliação e interpretação dos resultados. Utilizaram para estes dois últimos aspectos os resultados de um estudo piloto com 32 crianças da região metropolitana de São Paulo e concluíram que o Teste de Denver II é um instrumento de rastreamento do desenvolvimento infantil, de fácil utilização, permitindo ao profissional da saúde obter parâmetros para julgar em que etapa do desenvolvimento a criança encontra-se na data da aplicação do teste.

Têm sido utilizado para acompanhar o desenvolvimento de crianças com erros inatos do metabolismo em ambulatório de referência paulista (Tavares, 2001)

2.8 A dosagem arterial de lactato

A medida da concentração arterial de lactato é um meio rápido, fácil e relativamente não invasivo de se estimar o metabolismo tecidual de oxigênio. Assim, os níveis séricos de lactato tem sido utilizado para acompanhar a gravidade do paciente, além de ser um exame complementar utilizado para termos prognósticos sendo que a literatura os níveis relacionados a pior prognóstico quando sua dosagem na primeira hora pós-CEC variam de 4 mmol/L (Hatherill et al,1997) a 6 mmol/L (Charpie et al, 2000). Sua dosagem seriada também tem utilidade de ver o estado e prognóstico. Um aumento de 0,75 mmol/L por hora tem uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 100% para prever mortalidade (Charpie et al, 2000). Além disso pacientes com correções mais complexas tendem a ter níveis iniciais mais elevados, e é um bom preditor de complicações pós-cirúrgicas (Hatherill et al,1997).

Suas dosagens podem ser alteradas pela constituição do fígado e presença de insuficiência hepática concomitante.

2.9 A saturação venosa central de oxigênio

Ela é aferida através de um cateter central (na veia cava superior). É utilizada como marcador da função hemodinâmica, de como está a oferta de oxigênio aos tecidos. A redução da oferta de oxigênio pode levar à disfunção orgânica e morte celular por hipóxia, a qual pode ser detectável por diminuição da saturação venosa mista até que a extração de oxigênio seja limitada pelo limiar de anaerobiose. Em pacientes com hipoplasia de ventrículo esquerdo esse limiar parece ser ao redor de 30% de saturação venosa e a manutenção acima dele está associado com menor mortalidade (Hoffman et al, 2000).

A ocorrência de acidose láctica é comum, apesar da utilização, durante a CEC, de taxas de perfusão teoricamente adequadas. Uma saturação venosa mista durante a CEC maior do que 70% ,em geral, é um sinal de que a taxa de perfusão está adequada para encontrar as demandas metabólicas do paciente (Jonas,1994) (na ausência de comunicação aorto-pulmonar importante através de colaterais, ducto arterioso patente, comunicação sistêmico-pulmonar incontrolável).

Ela é um parâmetro útil para avaliar a resposta hemodinâmica de drogas vasoativas no pós-operatório de cirurgia cardíaca (Watarida et al, 2000; Bradley et al, 2001). Não se conseguiu estabelecer um valor associado com maior risco de mortalidade nas primeiras 24 horas de pós-operatório (Duke et al, 1997).

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desenvolvimento neurológico e psicomotor de lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com utilização de circulação extra-corpórea e fatores associados

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar fatores metabólicos e hemodinâmicos como o lactato sérico e a saturação venosa de oxigênio no pós operatório imediato, correlacionando-os com os índices de desenvolvimento neuro-psicomotor.

Comparar os índices de desenvolvimento neuro-psicomotor entre portadores de cardiopatia congênita cianótica e acianótica.

Avaliar a influência da cirurgia cardíaca no estado nutricional e na evolução neuropsicomotora.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Este é um estudo de coorte não controlado prospectivo, realizado na UTI Pediátrica da Santa Casa, que é um centro de referência para manejo e tratamento de crianças com mal formações cardíacas.

4.2 Amostra

A seleção dos pacientes foi realizada de maneira aleatória sistemática. Os pacientes incluídos no estudo foram todos aqueles submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea com idade entre 1 mês e 2 anos de idade durante o período de realização do trabalho.

4.3 Instrumentos

O exame neurológico foi realizado por um neurologista pediátrico quando da internação do paciente para realização da cirurgia (controle, basal ou tempo zero) e na alta da UTI, e repetido com 3 a 6 meses de pós-operatório.

Foi programado que estas avaliações ambulatoriais coincidissem com as revisões de rotina para seguimento pediátrico e cardiológico.

4.3.1 Exame neurológico

A avaliação neurológica consta de uma anamnese neurológica (idade, escolaridade e profissão dos pais; idade gestacional, tipo de parto, Apgar, intercorrências no período neonatal; imunizações; história familiar de doenças neurológicas) (Diament e Cypel, 2001) e o exame neurológico (Lefrèvre, 1975; Diament, 2001). Este último avalia os seguintes: estado comportamental, atitude, equilíbrio estático, equilíbrio dinâmico, motricidade espontânea, motricidade voluntária, força, coordenação, tônus muscular, movimentação automática, movimentação involuntária, reflexos miotáticos, reflexos exteroceptivos, atividade reflexa primitiva, sensibilidade, nervos cranianos, coluna vertebral, rigidez de nuca e crânio (perímetro cefálico, distância biauricular e antero-posterior, tamanho das fontanelas) (Diament, 2001).

É realizado ainda o exame neurológico do desenvolvimento que avalia basicamente a fala, a sociabilidade e a motricidade (Gessel & Amatruda, 1972; Brunet & Lézine, 1981; Diament, 2001).

A cada avaliação, o neurologista forneceu uma conclusão global como normal ou alterado.

Exames neurológicos complementares (como de imagem, EEG, potenciais evocados, etc) foram indicados conforme a necessidade após realização da dita avaliação.

Estas avaliações foram feitas pela co-orientadora da pesquisa que é livre docente em Neurologia Infantil da Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre.

4.3.2 Teste de Denver II

A avaliação do desenvolvimento neuro-psicomotor foi realizada através da escala de Denver II e aplicada por dois pediatras treinados segundo o manual de treinamento e vídeo – 2ª edição (Frankenburg et al,1992).

As avaliações eram independentes e desenvolvidas no mesmo dia. A proporção de concordância observada entre os examinadores variou de 89 a 100% nos diversos itens que compõem o Teste. A verificação da concordância entre os examinadores foi realizada em 5 crianças (20%). O percentual de concordância para cada domínio pode ser visualizado. (Tabela 2-anexos)

As avaliações simultâneas foram feitas apenas nas avaliações ambulatoriais. O Teste de Denver II foi aplicado em todos os pacientes no pré-operatório e na revisão ambulatorial em 3 a 6 meses de pós-operatório.

Uma fotocópia do Teste de Denver II é apresentada nos anexos.

4.3.2.1 A concepção numérica do Teste de Denver II

O Denver II avalia o estado neurológico de crianças em 4 grandes categorias: motora grosseira, motora fina, linguagem e pessoal/social. Em cada uma destas categorias são aplicadas tarefas cujo resultado observado pode ser sucesso ou fracasso, dependendo da resposta da criança ao estímulo dado.

O teste lista, para cada tarefa de cada categoria, as idades em que o percentual de sucessos, para crianças sem alteração neurológica, é de 25%, 50%, 75% e 90%.

Chamemos essas idades correspondentes à j -ésima tarefa de uma categoria de I_j (25), I_j (50), I_j (75), I_j (90), respectivamente. Assim, 25% das crianças com idade I_j (25) desempenham com sucesso a j -ésima tarefa. Outra forma de interpretar essas idades e seus percentis associados é em termos de probabilidades. Uma criança saudável cuja idade é I_j (25) tem 25% de chance de ter sucesso na j -ésima tarefa.

Suponha agora uma criança cuja idade é I . Como estimar o percentual de crianças desta idade que desempenham com sucesso a j -ésima tarefa?

Como não dispomos da função que nos dá o percentual de sucesso em função da idade (ou vice-versa), mas apenas 4 pontos desta função, podemos responder a pergunta acima usando métodos de interpolação matemática.

O método mais simples é o da interpolação linear. Suponha que a idade I da criança situa-se entre os valores I_j (P_1) e I_j (P_2), ou seja, I_j (P_1) $\leq I \leq I_j$ (P_2), onde P_1 e P_2 são percentis de sucesso para os quais temos a idade correspondente. Neste caso, o percentual P_j (I) de crianças com idade I que terão sucesso nesta j -ésima tarefa será dado por:

$$P_j(I) = P_1 + \frac{\{ I - I_j(P_1) \}}{\{ I_j(P_2) - I_j(P_1) \}} (P_2 - P_1)$$

Assim, nos limites do intervalo $[I_j(P_1), I_j(P_2)]$ teríamos:

$$P_j(I) = P_1, \text{ se } I = I_j(P_1)$$

$$P_j(I) = P_2, \text{ se } I = I_j(P_2)$$

Dentro do intervalo teríamos obviamente $P_1 \leq P_j(I) \leq P_2$.

Como mencionado anteriormente, o percentual $P_j(I)$ pode ser interpretado como a probabilidade de que uma criança saudável (sem alteração neurológica), escolhida aleatoriamente, tenha sucesso na j -ésima tarefa de uma dada categoria. Se considerarmos agora N_t tarefas aplicadas à criança de idade I , a soma dos percentuais de sucesso é um índice global de sucesso esperado para esta criança naquela categoria.

$$P(I) = \sum_{j=1}^{N_t} P_j(I)$$

Podemos então comparar o valor de $P(I)$ com o desempenho observado da criança nas mesmas N_t tarefas, $P_{obs}(I)$. Este último é simplesmente dado por:

$$P_{obs}(I) = N_{suc}$$

onde N_{suc} é o número de tarefas (dentre as N_t aplicadas) desempenhadas com sucesso pela criança na categoria considerada.

Dessa forma, desenvolvemos um critério quantitativo de aferição do grau de desenvolvimento neurológico de uma criança, sendo que este critério faz uso de toda a informação existente nas tabelas do Denver II e é baseado na confrontação desta informação com a soma dos resultados obtidos pela aplicação do teste.

As razões $P_{obs}(I) / P(I)$ podem ser obtidas para cada uma das 4 categorias de forma a quantificar o grau de desenvolvimento separadamente para elas. Estas variáveis, por serem grandezas numéricas, podem ser correlacionadas matematica e graficamente com outras variáveis quantitativas, atribuindo assim um caráter objetivo a essas correlações.

4.4 Logística

Todos pacientes deste serviço são submetidos à avaliação clínica pré-cirúrgica, geralmente no dia anterior a cirurgia. Neste momento, foram convidados a participar do estudo. Assim que assinaram o termo de consentimento (em anexo), foi realizada a primeira avaliação neurológica e de desenvolvimento neuropsicomotor pela neurologista e pela

pediatra respectivamente.

A inclusão de pacientes novos deu-se até que se completassem 20 pacientes com pelo menos uma avaliação controle ambulatorial após 3 a 6 meses de pós-operatório. Os exames pré-operatórios foram realizados somente segundas e quartas-feiras a tarde, apesar de se realizar todos tipos de cirurgias diariamente, devido a disponibilidade de horários dos pesquisadores.

As variáveis de interesse foram coletadas através de protocolo próprio pela própria autora, exceto os itens da anamnese neurológica e os valores de saturação venosa de oxigênio e lactato arterial que foram coletados por bolsistas de iniciação científica, do quinto e do nono semestre de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Apesar das variáveis de interesse incluírem basicamente características pré-operatórias, trans-operatórias e pós-operatórias, esses pacientes foram acompanhados até o final de sua internação hospitalar em busca de complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico ou neurológicas.

A avaliação neurológica antes da alta hospitalar era direcionada a busca de novos achados de exame e era realizada segundas, quartas ou sextas de acordo com a possibilidade de alta. A pediatra realizava a marcação da nova avaliação ambulatorial para um intervalo de 3 meses. Essas consultas ocorreram no ambulatório cirúrgico do Hospital da Criança Santo Antônio todas as terças-feiras pela manhã. Os responsáveis pelas crianças eram contatados por telefone 15 dias antes para confirmação da presença e horários. Para alguns pacientes foi necessário contato por telegrama e em outros através da Secretaria de Saúde de seu município.

Nas consultas ambulatoriais, primeiro era feita a avaliação neurológica em um consultório separado e após encaminhado a avaliação pediátrica em outra sala. A pediatra realizava consulta de revisão de sistemas, queixas, exame físico pediátrico, ganho ponderal, presença de intercorrências cardiológicas e não cardiológicas no período, internações, tempo de internação, necessidade de acompanhamento de outros profissionais (por exemplo fisioterapia), calendário vacinal, aleitamento materno, uso de medicações cardiológicas. Além de questões de ordem neurológicas como presença de convulsões, perda de consciência prolongada, síndrome coreoatetósica, fraqueza muscular, hemiparesia, anormalidades de pares cranianos, tremores, incoordenação e agitação psicomotora. Ao final era aplicado o Teste de Denver II e fornecidas explicações pertinentes em relação a aquisições no período para os responsáveis.

Era ,então, marcada uma nova avaliação para 1 ou 3 meses conforme a necessidade, as quais não foram incluídas nesta fase do estudo.

Cada indivíduo tinha ,então, um protocolo preenchido onde constam as variáveis em estudo, um protocolo do Teste de Denver II e uma folha de consulta ambulatorial . (em anexo)

4.5 Variáveis de interesse

4.5.1 Sócio-econômicas: procedência e renda familiar em salário mínimo nacional;

Em relação à renda familiar, variável importante para se conhecer as condições sócio-econômicas de uma população (Ojeda & Yunes, 1984).

4.5.2 Antecedentes perinatais: presença de assistência pré-natal < 8 consultas, tabagismo na gestação, paridade, peso ao nascimento, idade gestacional, internação em unidade de tratamento intensivo neonatal

As crianças foram classificadas quanto ao peso de nascimento, segundo proposta da Organização Mundial de Saúde (Puffer e Serrano, 1988), em: crianças com peso inferior a 2.500gramas, crianças com peso entre 2.500 gramas a 2.999 gramas e acima de 3.000 gramas.

4.5.3 Relacionadas à doença cardíaca: tipo de defeito (cianótico ou acianótico); tipo de correção cirúrgica (paliativa ou não), idade na data da intervenção cirúrgica, peso na data da intervenção cirúrgica e uso de medicações no seguimento.

4.5.4 Relacionadas ao trans-operatório: grau de hipotermia, tempo de circulação extracorpórea e tipo de correção cirúrgica

4.5.5 Relacionadas ao pós-operatório imediato até alta da UTI: nível de lactato na chegada na UTI, na 1^a hora, 2^a, 3^a, 4^a, 6^a, 12^a, 24^a e 48^a horas de pós-operatório, saturação venosa nos mesmos momentos, uso de drogas vasoativas, presença de complicações, necessidade de re-intervenções e tempo de internação em unidade de tratamento intensivo pediátrico.

4.5.6 Relacionadas ao pós-operatório tardio (até 6 meses após a alta hospitalar) : avaliação neurológica, avaliação pediátrica, exame físico pediátrico, ganho ponderal, presença de intercorrências cardiológicas e não cardiológicas no período, internações, tempo de internação, necessidade de acompanhamento de outros profissionais , calendário vacinal, aleitamento materno, uso de medicações cardiológicas, presença de convulsões, perda de consciência prolongada, síndrome coreoatetósica, fraqueza muscular, hemiparesia, anormalidades de pares cranianos, tremores, incoordenação e agitação psicomotora.

O estado nutricional foi avaliado utilizando as relações peso-estatura, estatura-idade e peso idade segundo os valores de referência do National Center Health - NCHS . As crianças foram consideradas desnutridas índice de peso/idade menor do que o percentil 3.

4.6 Equipe de pesquisa

A equipe de pesquisa era formada por uma Cardiologista Pediátrica Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, uma Neurologista Pediátrica Livre Docente da Fundação Federal de Ciências Médicas e por uma aluna de pós-graduação intensivista pediátrica e dois acadêmicos de Medicina.

4.7 Processamento de dados

Os dados foram armazenados através do banco Excell for Windows versão 2000, através de dupla digitação.

4.8 Análise Estatística

Os variáveis descritivas serão apresentadas em forma de percentuais, médias, desvios padrões, medianas e amplitudes.

A concordância entre os pediatras nos itens avaliados no Teste de Denver II será apresentada através de proporção simples.

Qui-quadrado para comparação das variáveis categóricas entre os grupos: normal x alterado, cianótico x acianótico.

Teste t para comparação entre as médias pré e pós-cirúrgicas para Índice de Denver II, motricidade grosseira, adaptativa, linguagem e domínio pessoal-social.

Teste t para comparação entre as médias de diversas variáveis (tempo de UTI, tempo de CEC, tempo de clampeamento, níveis arteriais de lactato e saturação venosa de oxigênio) entre normais e alterados.

Nível de significância e intervalo de confiança de 95%.

Foi utilizado para os cálculos estatísticos o programa SPSS 10.0 for Windows.

4.8.1 Cálculo do tamanho da amostra

Foi calculado para as valores do Índice de Denver nos momentos pré- e pós-operatório tardio. Baseou-se nos valores encontrados no estudo-piloto realizado com 7 pacientes.

Seja uma variável x que, em um determinado momento (caracterizado pelo instante de tempo t_1), assume N valores independentes e que se distribuem de acordo com uma Gaussiana de média $\langle x_1 \rangle$ e desvio padrão σ_1 . Em outra época, no instante t_2 , esta mesma variável tem média $\langle x_2 \rangle$ e desvio padrão σ_2 , novamente baseada em N medidas. Os erros nas médias $\langle x_1 \rangle$ e $\langle x_2 \rangle$ podem ser calculados, e vão depender do desvio padrão e de N . Suponhamos que, para os N pontos usados e para os desvios obtidos, estes erros sejam $\delta \langle x_1 \rangle$ e $\delta \langle x_2 \rangle$. O valor esperado da diferença $|\langle x_1 \rangle - \langle x_2 \rangle|$ será a soma em quadratura dos

erros nas duas médias, $\sqrt{\delta \langle x_1 \rangle^2 + \delta \langle x_2 \rangle^2}$. A razão

$$r = \frac{|\langle x_1 \rangle - \langle x_2 \rangle|}{\sqrt{\delta \langle x_1 \rangle^2 + \delta \langle x_2 \rangle^2}}$$

nos dá então um fator pelo qual a diferença observada entre as médias é maior ou menor do que a diferença esperada levando-se em conta as incertezas. Se a distribuição de erros desses valores médios for também uma distribuição normal, podemos atribuir um nível de confiabilidade estatística para a diferença observada. Um valor de $r = 1$ para a razão acima, por exemplo, corresponderá a uma probabilidade aproximada de 68% de que a diferença observada seja real, ao invés de um resultado de flutuações estatísticas. Um valor $r = 2$ já aumenta a confiabilidade para 95%.

O erro na média será menor para um número maior de pontos contribuindo para seu cálculo. A dependência com N é da forma $\delta_{\langle x_1 \rangle} \propto 1/\sqrt{N}$. Logo podemos estimar o número M de medidas necessárias para testar se uma determinada diferença medida com N pontos é estatisticamente significativa com uma determinada confiabilidade. Seja P a probabilidade almejada e suponha que ela corresponda a uma valor r_1 para a razão r dada acima. Se com N pontos, a razão obtida na expressão acima for r_2 (onde $r_2 < r_1$), o número M de pontos necessários para obter r_1 será obviamente maior do que N e será dado pela expressão:

$$M = N \left(\frac{r_1}{r_2} \right)^2$$

Para o caso em questão, temos:

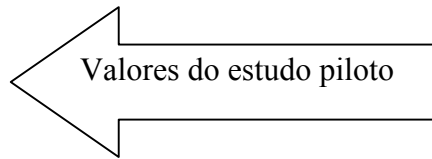
$$N = 7$$

$$\langle x_1 \rangle = 0.634$$

$$\delta \langle x_1 \rangle = 0.081$$

$$\langle x_2 \rangle = 0.784$$

$$\delta \langle x_2 \rangle = 0.073$$



Logo a razão observada é $r_2 = 1.376$. Se quisermos testar se a diferença observada entre as duas médias é significativa com 95% de confiabilidade, precisamos de $r_1 = 2$. Logo, o número de pontos necessário será:

$$M = N (2 / 1.376)^2 = 15$$

Assim sendo, o número desejado para que a diferença entre as médias pré-operatórias e após 3 a 6 meses da cirurgia do Índice de Denver II não se deva a uma variabilidade estatística é de 15 indivíduos.

4.9 Aspectos éticos

A realização das avaliações pediátrica e neurológica são intervenções que não oferecem risco adicional aos participantes do estudo, não gera ônus e não envolve quebra de privacidade. Este estudo pode prestar benefícios aos sujeitos envolvidos bem como para seus pares. Pelo que se considera como sendo do grupo II do artigo 9º da resolução 011316/88 referendada pela resolução 196/96 do CNS do Ministério da Saúde. Na categoria de risco mínimo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética do Complexo Hospitalar Santa Casa.

4.10 Considerações finais

Na seção de anexos são apresentados os protocolos de anestesia, circulação extra-corpórea, bem como as indicações cirúrgicas utilizadas no grupo estudado.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdul- Khaliq H, Schubert S, Fischer T, Bottcher W, Harke C, Alexi-Meskishvili V et al. The effect of continuous treatment with sodium nitroprusside and the serum kinetics of the brain marker protein S-100 beta in neonates undergoing corrective cardiac surgery by means of hypothermic cardiopulmonary bypass. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1173-5.

Anand KS, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 661-70.

Anand KS, Hickey PR. Halothane-morphine compared to high dose sufentanyl anesthesia and post-operative analgesia : stress responses and clinical outcome in neonatal cardiac surgery. *NEJM* 1992; 326: 1-9.

Bailey DR, Miller ED, Kaplan JA et al. The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine nitrous oxide anesthesia. *Anesthesia* 1973; 42:538.

Bear MF, Singer W. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature* 1985; 320: 172-6.

Bellinger DC, Wernovsky G, Rappaport LA, Mayer JE Jr, Castaneda AR, Farrell DM et al. Cognitive development following repair as neonates of transposition of great arteries using DHCA. *Pediatrics* 1991; 87: 701-7.

Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G et al. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999;100: 526-32.

Berthorg GM, Sabiston DC. Cerebral lesion in congenital heart disease: a review of autopsies on one hundred and sixty-two cases. *Jonhs Hopkins Bull* 1951; 89: 384-401.

Besedovsky HO, Del Ray AE, Sorkin E. Immune neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985; 135: 750S-754S.

Bissonnette B, Pellerin L, Ravussin P, Daven VB, Magistretti PJ. Deep hypothermia and rewarming alters glutamate levels and glycogen content in cultured astrocytes. *Anesthesiol* 1999; 91: 1763-9.

Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196:420.

Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW et al. Damaging effects of cardiopulmonary bypass in prostaglandins. In: Wu KK, Rossi EC, editors. Clinical Medicine, Cardiovascular and thrombotic disorders. Chicago: Year Book; 1982. p. 355-69.

Bovill JG, Sebel PS, Wauquier A, Rog P, Schuyt HC. Influence of high dose alfentanil anaesthesia on the electroencephalogram : correlation with plasma concentrations. J Anesthesia 1983; 55(2):199-209.

Bradley SM, Simsic JM, Atz AM. Hemodynamic effects of inspired carbon dioxide after the Norwood procedure. Ann Thorac Surg 2001; 72(6): 2088-93.

Brooks DC, Bessey PQ, Black PR, Aoki TT, Wilmore DW. Post-traumatic insulin resistance in uninjured skeletal muscle. J of Surg Res 1984; 37:100.

Brunberg JA, Doty DB, Reily EL. Choreoathetosis in infants following cardiac surgery with deep hypothermia and circulatory arrest. Pediatrics 1974; 84: 232-5.

Brunet O, Lézine I. O desenvolvimento psicológico da primeira infância. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1981. 159p.

Byrne P, Welch R, Johnson MA, Darrah J, Piper M. Serial magnetic resonance in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 1990; 117: 694-700.

Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik T. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 73-80.

Civalero LA, Moreno JR, Senning A. Temperature conditions and oxygen consumption during deep hypothermia. *Acta Chirurg Scan* 1962; 123: 179-88.

Clancy RR, McGaurn SA, Goin JE, Hirtz DG, Norwood WI, Gaynor JW, Jacobs ML et al. Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics* 2001; 108 (1): 61-70.

Clark RE, Beauchamp RA, Magrathm RA, Brooks JD, Ferguson TB, Weldon CS. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 655-66.

Cohen MM. The central nervous system in congenital heart disease. *Neurology* 1960; 10: 452-56.

Corabeuf E, Weidmann S. Temperature effects on electrical activity of Purkinje fibers. *Helv Physiol Acta* 1954; 12: 32-41.

Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J dis Child* 1973 ;125: 484-487

Cunha HL. Desenvolvimento de crianças atendidas no Hospital de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte no primeiro ano de vida: aplicação do Teste de Denver II em Ambulatório [tese de mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2000.

Cutler JG, Ongley PA, Schwachman H. Bacterial endocarditis in children with heart disease. *Pediatrics* 1958; 22 : 706-714.

Daniels SR, Bates SR, Kaplan S. EEG monitoring during paroxysmal hyperpnea of tetralogy of Fallot: an epileptic or hypoxic phenomenon? *J Child Neuro* 1987; 12: 98-100.

Davies GC, Sobel M, Salzman EW. Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1980; 808-14.

Davinson NA, Dobbing J. Myelination as a vulnerable period in brain development. *Br Med Bull* .1966; 22: 40-44.

Deleon S, Ilbawi M, Arcilla R, Cutiletta A, Egel R, Wong A et al. Choreoathetosis after deep hypothermia without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 693-4.

Diament AJ. Exame neurológico do lactente. In: Diament AJ & Cypel S, editores. *Neurologia Infantil*, 3. ed. São Paulo: Atheneu: 2001. p.33-62.

Diament A, Cypel S. A anamnese em neurologia infantil. In: Diament AJ & Cypel S, editores. Neurologia Infantil, 3. ed. São Paulo: Atheneu: 2001. p.33-62.

Dittrich H, Bühner C, Grimmer I, Dittrich S, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. Heart 2003; 89: 436-441.

Duke T, Butt W, South M, Kari TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114(6): 1042-52.

du Plessis AJ, Newsburger J, Jonas RA, Hickey P, Naruse H, Tsuiji M et al. Cerebral oxygen supply and utilization during infant cardiac surgery. Annals of Neurol 1995; 37:488-97.

du Plessis AJ, Newburger J, Hickey P, Jonas RA, Volpe JJ. Cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass: clinical findings support mathematical model. Anesthesiol 1996; 84:1008-9.

du Pleiss AJ, Bellinger DC, Gauvreau K, Plumb C, Newburger JW, Jonas RA et al. Neurologic outcome of choreoathetoid encephalopathy after cardiac surgery. Pediatr Neurol 2002; 27:9-17.

Durmazlar N, Oztruk Ç, Ural B. Turkish children's performance on Denver II: effect of Sex and mother's education. Dev Med Child Neurol 1998; 40:411-416.

Edmunds Jr LH, Williams W. Microemboli and the use of filters during cardiopulmonary bypass. In : Utley JR, editors. Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. p. 101-14.

Edmunds Jr LH. Inflammatory and immunological response to cardiopulmonary bypass. In: Jonas RA & Elliot MJ. Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994. p. 225-41.

Ehay A, Fenichel GM, Bender HW. Incidence and prognosis of seizures in infants after cardiac surgery with profound hypothermia and circulatory arrest. J Am Med Assoc 1984; 252:1365.

Ellis H. Cases from out of the past. X Baron Dominique Jean de Larrey. Contemporary surgery 1991; 38 : 31-3.

Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. Arch Dis Child 1995; 72 (5): 418-22.

Fantone JC. Pathogenesis of ischemia –reperfusion injury, an overview. In Clinical Ischemic Syndromes. eds. G.B. Zelenock . CV Mosby, St Louis, 1990; p.137.

Faymonville ME, Deby-Dupont G, Larbuisson R et al. Prostaglandin E2, prostracyclin and tromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91: 858-866.

Ferry PC. Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An “irritating “ question. *Am J Dis Child* 1990; 144: 369-373.

Finley KH . Intellectual functioning of children with tetralogy of Fallot: Influence of open-heart surgery and early palliative operation. *J Pediatr* 1974; 85:318-324.

Fleischer JE, Milde JH, Moyer TP, Michenfelder JD. Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with Ro151788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 234-42.

Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, Samuelson PN. Relationship of whole blood oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 239.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N et al. Denver II Training Manual . 2nd ed. Denver :DDM materials;1992.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: A major revision and restandardization of Denver developmental screening test. *Pediatrics* 1992; 89:91-7.

Freedom RM. Cerebral vascular disorders of cardiovascular origin in infants and children. In Edwards MBS, Hofmann HJ, editors. Cerebral disease in children and adolescents. Baltimore; 1989. p. 423.

Fyler DC, Buckley LP, Hellenbrand WE, Cohn HE. Report of the New england regional infant cardiac program. Pediatrics . 1980; 65: 375-461.

Gesell A, Amatruda CS. Embriologia de la conducta. Buenos Aires: Editorial Paidos; 1972.327p.

Gherpelli JL, Azeda E, Riso A, Atik E, Ebaid M, Barbedo-Marcial M. Choreoathetosis after cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation. Pediatr Neurol 1998; 19: 113-8.

Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MYT. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews 1992; 4: 189-225.

Glauser TA, Rorke LB Weinberg PM, Clancy RR. Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 1990; 85: 984-990.

Gluszko P, Rusinski B, Musial J . Fibrinogen receptors in platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuit. Am J of Physiol 1987; 252: H615-H621.

Goldberg CS, Schwartz EM, Brumberg JÁ, Mosca RS, Bove EL, Schork MA et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000; 137: 646-52.

Greeley WJ, Ungerleider RM, Quill T, Baldwin B. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 1991; 101: 783-94.

Greenamyre JT, Penney JB, Young AB. Evidence for transient perinatal glutamatergic innervation of globus pallidus. *Journal of Neuroscience* 1987; 7: 1022-30.

Greenamyre JT, Penney JB, Young AB, Hudson C, Silverstein FS, Johnston MV, Evidence of transient perinatal glutamatergic innervation of globus pallidus. *J Neurosc* 1987; 7: 122-30

Hagberg H, Andine P, Lehmann A. Excitatory amino acids and hypoxic- ischemic damage in the immature brain. In *Cerebral Ischemia and Resuscitation*. eds. A. Schurr and BM Rigor, 1990 CRC Press, Boca Raton, FL, p.166.

Halpern R, Barros FC, Victora CG, Tomasi E. Desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de idade em uma coorte de base populacional no Sul do Brasil: diferenciais conforme peso ao nascer e renda familiar. *Cad Saude Publ* 1996; 1: 73-78.

Hamburger V, Oppenheim RW. Naturally occurring neuronal death in vertebrates. *Neuroscience communication* 1982; 1: 39-55.

Haneda K, Itoh T, Togo T, Ohmi M, Mohri H. Effects of cardiac surgery on intellectual function in infants and children. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 303-7.

Harlan JM, Winn RK, Vedder NB. In: Harlan JM , Liu D, editors. *Adhesion : its role in inflammatory disease*. San Francisco; 1990.

Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77: 235-238.

Hecox KE, Cone B. Prognostic importance of brainstem auditory evoked responses after asfixia. *Neurology* 1981;31: 1429-1434.

Heying R, Seghaye MC, Grabitz RG, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Mid-term follow-up after multiple system organ failure follow cardiac surgery in children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1238-43.

Hilal SK, Solomon GE, Gold AP, Carter S. Primary cerebral arterial occlusive disease in children. I. Acute acquired hemiplegia. *Radiology* 1971; 99: 71-86.

Hoffman GM, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, Mussatto KA, Litwin SB et al. Venous saturation and anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1515-20

Horecky J, Sujansky E, Cerven J, Pappova E. Some problems of extracorporeal circulation with respect to cerebral circulation. *J Cardiovasc Surg* 1966; 7: 79-83.

Hövels- Gürich HH, Seghaye MC, Schnnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R et al. Long-term neurodevelopment outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 448-458

Hume DM, Egdahl RH. The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Annals of Surg* 1959; 150: 697.

Ikse- Haka K, Blackwood MJA , Steward DJ. Psychomotor development of infant and children after profound hypothermia during surgery for congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20:62-70.

Irish CL, Murkin JM, Cleland A, MacDonald JL, Mayer R. Neuromuscular blockade significantly decreases systemic oxygen consumption during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc and Vasc Anest* 1991; 5: 132-4.

Isgro F, Schmidt C, Pohl P, Saggau W. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:640-4.

Isler W. Stroke in childhood adolescence. *Eur Neurol* 1984; 23: 421-24.

Jackson AC, Boughner DR, Barnett HJ. Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events in young patients. *Neurology* 1984; 34:784-787.

Jensen E, Sandstrom K, Andreasson S, Nilsson K, berggren H, Larss LE. Increased levels of S-100 protein after surgery with cardiopulmonary bypass and general surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2000; 10(3): 297-302.

Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA, Wernovsky G, Hickey PR, Farrel MA et al. Relation of pH strategy and development outcome after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 326-368.

Jonas RA. Flow reduction and cessation. In: Jonas RA & Elliot MJ. *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994. p. 67-81.

Jonas RA. Metabolic response. In: Jonas RA & Elliot MJ. *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994. p. 205-24.

Lefèvre AB. Exame neurológico da criança. In: Tolosa APM & Canelas HM editores. *Propedêutica neurológica* 2.ed. São Paulo: Savier, 1975. p.376-401

Kao RV, Conti VR, Willians EH. Effects of temperature during potassium arrest on myocardial metabolism and function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 243-9.

Kappelmeyer J, Bernabei A, Gikikas N et al. Upregulation of Mac-1 surface expression on neutrophils during simulated extracorporeal circulation. *J Lab and Clin Med* 1993; 121:118-26.

Kasamatsu T, Pittigrew JD. Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens. *Science* 1976; 194: 206-9.

Kellaway P. Introduction to plasticity and sensitive periods. In *Problems and concepts in developmental neurophysiology*. eds P. Kellaway, J.L. Noebels. 1984 Johns Hopkins University Press, Baltimore. pp 3-28.

Klotz U, Zeigler G, Ludwig L. Pharmacodynamic interaction between midazolam and a specific benzodiazepine antagonist in humans. *Clin Pharmacol* 1985; 25: 400-8.

Lee WH, Krumhaar D, Fonkalsrud E et al. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operation. *Surgery* 1961; 50:29.

Lefèvre AFB. Contribuição para a padronização do exame neurológico do recém-nascido normal [tese de doutorado]. São Paulo:Fac Med;1950.

Lefèvre AB. Exame neurológico da criança. In: Tolosa APM & Canelas HM editores. Propedêutica neurológica 2.ed. São Paulo: Savier, 1975. p.376-401

Lejarraga H, Pascucci MC, Krupitzky S, Kelmansky D, Bianco A, Martinez E et al. Paediatr Perinat Epidemiol 2002;16: 47-60.

Lemire RJ, Warkany J. Normal embryology. In Developing nervous system : Diagnosis and treatment. 1986 eds H.J. Hoffman, F. Epstein. Blackwell Scientific. Cambridge (USA)

Lim HC, Chan T, Yoong T. Standardisation and Adaptation of the Denver Developmental Screening Test (DDST) and Denver II for use in Singapore Children. Sing Med J 1994; 35:156-160.

Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblat B, Shevel M, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Multimodality evoked potential findings in infant with congenital heart defects. J Childs Neurol 1999; 14: 702-7.

Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart surgery. J Pediatr 2000; 137: 602-4.

Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001; 108:1325-31.

Linde LM, Rasof B, Dunn OJ. Mental development in congenital heart disease. *J Pediatr* 1967; 71: 198-203.

Linde LM, Rasof B, Dunn OJ. Mental development in congenital heart disease. *J Pediatr* 1976; 71: 198-200.

Linderkamp O, Klose HJ, Betke K, Brodtherr-Heberlein S, Buhlmeyer K, Kelson S et al. Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. *J Pediatr* 1979; 95: 567-569.

Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion IL-1. *Science* 1987; 238: 452-4.

Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* 2002; 106: 1109-14.

McConnell JR, Fleming WH, Chu WK, Hahn FJ, Sarafian LB, Hofschire PJ et al. Magnetic resonance imaging of the brain in infants and children before and after cardiac surgery. A prospective study. *Am J Dis Child* 1990; 144: 374-78

Meldrum B. Excitatory amino acids and anoxic/ischemic brain damage. *Trends Neurosci* 1985; 47

Menache CC, du Pleiss AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1752-8.

Miayomoto K, Kawashima Y, Matsuda H, Okuda A, Maeda S, Hirose H. Optimal perfusion flow rate for brain during deep hypothermic cardiopulmonary bypass at 20° C. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 1065-70.

Miller KM, Rose-Caprara V, Anderson JM. Generation of IL-1-like activity in response to biomedical polymer implants: a comparison of in vitro and in vivo models. *J Biom Mat Research* 1989; 23: 1007-26.

Miller G, Egli KD, Contant C, Baylen BG, Myers JL. Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 764-768.

Moore RY. Normal Development of nervous system. In *Perinatal factors associated with brain disorders*. 1985 ed. J. M. Freeman. NIH publication No 85-1149, Bethesda, Md, pp33-51.

Naik SK, Knight A, Elliot MJ. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 1991; 84(5): 422-31.

Newburger J, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New E J of Med* 1993; 329: 1057-64.

Newburger JW., Silbert AR, Buckler LP, Fyler DC. Cognitive function and age repair of transposition of great arteries in children. *N Engl J Med* 1984; 310: 1495-1499.

O'Dougherty M, Wright FS, Loewenson RB, Torres F. Cerebral dysfunction after chronic hypoxia in children. *Neurology* 1985; 53:42-46.

O'Brien JJ, Butterworth J, Hammon JW, Morris KJ, Phipps JM, Stump DA . Cerebral emboli during cardiac surgery in children. *Anesthesiology* 1997; 87: 1063-9.

O'Leary DM, Stanfield BB, Cowan WM. Evidence that the early postnatal restriction of cells of origin of callosal projection is due to elimination of axon collaterals rather than to death of neurons. *Development Brain Research* 1982; 1: 93-109.

Ojeda SEM, Yunes J. Estrategia de atención primaria y mortalidad del niño en las Américas 1970-1980. In: Salud materno-infantil y atención primaria en las Américas: hechos y tendencias. Washington: OPS/OMS; 1984.p.48-70.

Olney JW, Ho OL, Rhee V. Citotoxic effects of acid and sulphur containing amino acids on infant mouse central nervous system. *Exp Brain Res* 1971; 14: 61-76

Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS, Berenberg W. Cerebral accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 222-223.

Puffer RR, Serrano CV. Características del peso al nacer. Washington: OPS/OMS; 1988.

Purpura DP. Normal and aberrant neuronal development in the cerebral cortex of human fetus and young infant. In *Brain Mechanisms in Mental Retardation*. ed. M. A. B. Brazier, Raven Press, New York. 1975 pp 33-49.

Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Banv PD et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation* 1998; 97(8): 773-9.

Ratcliffe JM, Wyse RKH, Hunter S, Elliott MJ. The role of the priming fluid in the metabolic response to cardiopulmonary bypass in children of less than 15 Kg body weight undergoing open-heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:65.

Ridley PD, Ratcliffe JM, Alberti KG, Elliott MJ. The metabolic consequences of a washed cardiopulmonary bypass pump-priming fluid in children undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 528-37.

Rosemberg S, Andrade AF, Brandão CMA. Alterações neurológicas nas cardiopatias congênitas *Arq NeuroPsiqui* 1992; 50 (1) 65-73

Rossi R, Ekroth R, Lincoln C, Jackson AP, Thompson RJ, Scallan M et al. Detection of cerebral injury after total circulatory arrest and profound hypothermia by estimation of specific creatine kinase isoenzyme levels using monoclonal antibody techniques. *The Am J of card.* 1986; 58: 1236-4.

Salama A, Hugo F, Heinrich D, Hoge R, Muller R, Kiefel V et al. Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leucocytes during cardiopulmonary bypass. *NEJM* 1988; 318: 408-14.

Salamy A, Mendelson T, Tooley WH, Chaplin ER. Differential development of brainstem potentials in healthy and high risk infants. *Science* 1980; 210: 553-555.

Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985; 62: 234-41.

Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A . Effects os high-dose fentanyl anesthesia on electroencephalogram. *Anesthesiology* 1981; 55: 203-11.

Seisjo BK. Mechanisms of ischemic brain damage. Crit Care Med 1988; 16:954-63.

Sharma R, Choudhary SK, Mohan MR, Padma MV, Jain S, Bhardwaj M et al. Neurological evaluation and intelligence testing in the child with operated congenital heart disease. Ann Thorac Surg 2000;70:575-81.

Shattock MJ, Bears DM. Inotropic response to hythermia and the temperature-dependence of ryanodine action in isolated rabbit and rat ventricular muscle: implications for excitation-contraction coupling. Circulation 1987; 61: 761-71.

Silbert A, Wolff PH, Mayer B, Rosenthal A, Nadas AS: Cyanotic heart disease and psychological development. Pediatrics 1969; 43:192-200.

Soma Y, Hirotsu T, Yozu R, Onoguchi K, Misumi T, Kawada K et al. A clinical study of cerebral circulation during extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 197-93.

Stieb J, Kramer HH, Harding P, Fischer G. Gross and fine motor development is impaired in children with cyanotic congenital heart disease. Neuropediatrics 1999; 30: 77-82.

Sunaga Y, Sone K, Nagashima K, Kuroume T. Auditory brainstem responses in congenital heart disease. Pediatr Neurol 1992; 8: 437-440.

Swain JA, McDonald TJ, Griffith PK, Balaban RS, Clark RE, Ceckler T. Low flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 76-83.

Swartz MN. Stress and the common cold. *NEJM* 1991; 325: 654-6.

Takashima S, Becker LE. Developmental neuropathology in bronchopulmonary dysplasia: alteration of glial fibrillary acidic protein and myelination. *Brain Dev* 1984; 6: 451-457.

Tasker RC. Excitatory amino acids neurotoxicity- a broader horizon for cerebral protection? (editorial) *Arch Dis Child* 1992; 67: 1327-1329.

Tavares FM. Desenvolvimento de crianças do ambulatório de doenças metabólicas hereditárias [disserta de mestrado] São Paulo: Escola Paulista de Medicina.; 2001.

Taylor KM, Morton IJ, Brown JJ, Bain WH, Caves PK. et al. Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 840-5.

Terplan KL. Brain changes in newborn, infants and children with congenital heart disease in association with cardiac surgery. Additional observations. *J Neurol* 1976; 212: 225-236.

Terplan KL. Patterns of brain damage in infants and children with congenital heart disease. Association with catheterization and surgical procedures. *Am J Dis Child* 1973; 125: 176-185.

Tremblay E, Roisin MP, Represa A, Charriaut-Marlangue C, Ben-Ari Y. Transiently increased density of NMDA binding sites in the developing rat hippocampus. *Brain Reserch* 1988; 461: 393-6.

a) Tyler AR, Clark DB. Cerebro-vascular accidents in patients with heart disease. 1957; 77: 483.

b) Tyler HR, Clark DB. Incidence of neurological complications in congenital heart disease. *AMA Arch Neurol psychiatry* 1957; 77: 17.

Utens EM, Versluis-Den Bieman HJ, Witsenburg M, Bogers AJ, Verhulst FC, Hess J. Cognitive, and behavioral and emotional functioning of young children awaiting elective cardiac surgery or catheter intervention. *Cardiol Young* 2001; 11:153-60.

Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *NEJM* 1990; 323: 27-36.

van Oeveren W, Kazatchine MD, Deschamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:888-99.

Vaugh Jr HG, Kurtzberg D. Indices of normal and aberrant cortical maturation. In Problems and Concepts of Developmental Neurophysiology eds. P. Kellaway and J. L. Noebels . Johns Hopkins University Press. Baltimore, Md. 1984 : pp 263-87.

Wachtfogel YT, Kucich U, James HL, Scott CF, Schapira M, Zimmerman M et al. Human plasma kallikrein releases neutrophil elastase during blood coagulation. J Clin Invest 1989; 72: 1672-7.

Watarida S, Shiraishi S, Sugita T, Katsuyama K, Nakajima Y, Yama R et al. Effects of docarpine on hemodynamics after oen-heart surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2000; 6: 106-9.

Weil ML. Infections of the nervous system. In Menkes JH, editor. Textbook of child neurology. Philadelphia : Lea & Febiger; 1990. p.327-423.

Wells FC, Coghill S, Caplan HL, Lincoln C. Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:823-831.

Whitman V, Drotar D, Lambert S, VanHeeckeren DW, Borkat G, Ankeney J et al. Effects of cardiac surgery with extracorporeal circulation on intellectual function in children. Circulation 1973; 48: 160-163.

Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD, Pruitt BA Jr. The influence of burn wound on local and systemic response to injury. *Ann of Surg* 1977; 186: 444.

Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH, Powanda MC, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Ann of Surg* 1980; 192: 491.

Wilmore DW. Homeostasis: bodily changes in trauma and surgery. In: Sabiston DC, editors. *Textbook of surgery*. Philadelphia; WB Saunders; 1991. p.29.

Wilson APR, Treasure T, Gruneberg RN, Sturridge MF, Burr ridge J. Should the temperature chart influence management in cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:518.

Wolfson SL, Yalav EH, Eisenstat S. An isothermic technique for profound hypothermia and its effect on metabolic acidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 45: 466.

Wray J, Sensky T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart* 2001;85: 687-91.

Wray J, Sensky T. Controlled study of preschool development after surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:511-6.

Wright JS, Hicks RG, Newman DC. Deep hypothermic arrest: observations on later development children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:466-8.

Wu W, Zbuzek VK, Bellevue C. Vasopressin release during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 83-90.

Yang LL, Liu ML, Townes BD. Neuropsychological and behavioral status of Chinese children with acyanotic congenital heart disease. *Int J Neurosci* 1994; 74:109-15.

Zingg W, Kantor S. Observations of the temperatures in the brain during extracorporeal differential hypothermia. *Surgical Forum* 1960; 11:192.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Índices de desenvolvimento neuro-psicomotor após cirurgia cardíaca com extra-corpórea: uma melhora precoce pode ser identificada

Taís Sica da Rocha *

Jefferson Pedro Piva #

Ana Guardiola □

Silvana Maria Molossi §

Basílio Xavier Santiago ♥

Cláudia Pires Riccachinevski ¶

Aldemir Nogueira ¢

* Intensivista pediátrico

Intensivista pediátrico; Professor- Doutor do Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal do Rio Grande do Sul/
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

□ Neurologista pediátrico ; Professora – Doutora do Departamento de Pediatria e Neurologia da Fundação de Ciências Médicas de Porto Alegre

§ Cardiologista pediátrico; Professora- Doutora do Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

♥ Físico; Professor- Doutor do Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

¶ Intensivista pediátrico; Chefe da Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico Cardíaco do Hospital da Criança Santo Antônio

¢ Cirurgião cardiovascular do Hospital da Criança Santo Antônio e Hospital São Francisco

Resumo

Objetivos: analisar o desenvolvimento neuropsicomotor antes e depois de cirurgia cardíaca em crianças através de dois instrumentos: exame neurológico e do teste de teste de Denver II

Métodos: foram randomicamente selecionadas os lactentes com indicação de cirurgia cardíaca com utilização de circulação extra-corpórea. Excluídos aqueles com sintomas neurológicos prévios e em uso de anticonvulsivantes.

Delineamento: coorte prospectivo não controlado

Intervenções: exame neurológico padronizado realizado pelo mesmo neurologista pediátrico e teste de Denver II aplicado por 2 pediatras de maneira independente, apresentando uma concordância de resultados entre 89-100% . Os testes eram aplicados ao dia antes da cirurgia eletiva, na alta da unidade de terapia intensiva pediátrica cardíaca e 3 a 6 meses depois de cirurgia.

Estatísticas: O test t student para amostras pareadas para os índices de Denver II . Teste do Qui-quadrado para as categorias do exame neurológico antes e depois de cirurgia. Foi estimado um tamanho amostral de 15 crianças

Resultados: Foram incluídas 20 crianças, com idade média no momento da correção de $6,7 \pm 4,2$ meses e peso médio $5,3 \pm 2,2$ quilogramas. Os defeitos septais ocorreram em 11 casos (55%). O tempo médio de circulação extra-corpórea foi de $67 \pm 23,6$ minutos, com o uso de ultrafiltração modificada. Quinze crianças tinham atraso no desenvolvimento de neuropsicomotor no momento da cirurgia, mas em seis foi observado normalização depois de 3 a 6 meses de seguimento ($p=0,11$). Quando os índices de Denver II, dentro de cada domínio, foram analisados (índices motor grosseiro, motor fino, linguagem, total e pessoal-social), observou-se um aumento em todos os domínios após a cirurgia, exceto o último ($p < 0.05$).

O percentual médio de melhora nos índices oscilou entre 17 a 23%. Um tamanho de efeito grande foi calculado para linguagem e moderado nas habilidades de motoras.

Conclusão: Apesar destas crianças estarem em risco de novos achados neurológicos, os resultados sugerem uma melhora precoce nos índices de desenvolvimento neuropsicomotor após cirurgia cardíaca com extra-corpórea.

Introdução

O aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas permitiu a re-construção de defeitos cardíacos complexos. Mesmo assim, os resultados podem não ser satisfatórios em termos de morbidade neurológica. As conseqüências deletérias da circulação extra-corpórea (CEC) nessas crianças, apesar do sucesso da correção cirúrgica, podem ser observadas por décadas. Dentre as várias conseqüências da CEC enfoca-se a lesão cerebral. Esta é uma complicação séria relacionada a diversos fatores. Alguns mecanismos relacionados à CEC são considerados responsáveis pelo aparecimento de lesões cerebrais. Dentre eles estão a formação de microêmbolos¹⁻³, o fluxo sangüíneo de perfusão⁴⁻⁸ e alterações bioquímicas⁸⁻¹².

As alterações neurológicas têm se mostrado como um indicador de qualidade da cirurgia e sua redução é a grande preocupação das equipes de cirurgia cardíaca.

As manifestações clínicas devidas à lesão cerebral podem ser diversas. As mais comuns são convulsões^{13,14}, retardo mental, paralisia cerebral e distúrbios da fala e aprendizado, além de hemorragia intra-craniana, movimentos coreoatetóides¹⁵⁻¹⁷, lesões de medula e, menos freqüentemente, fraqueza muscular, hemiparesias, anormalidades de pares cranianos, tremores e incoordenação. Ainda podem ser vistos embolia cerebral e acidentes

cerebro-vasculares^{18,19}, além de efeitos mais insidiosos no processo de neurodesenvolvimento e aquisição dos principais marcos²⁰⁻²².

A avaliação do desenvolvimento é provavelmente, a medida mais sensível para se acessar o impacto da cirurgia cardíaca na função cerebral de crianças pequenas. O refinamento das técnicas de avaliação, nos anos recentes, tem reduzido erros inter-observador e permitem prever mais acuradamente a capacidade intelectual futura²³⁻²⁶.

É extensa a literatura recente a respeito do atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor em crianças com doença cardíaca congênita antes e após a cirurgia^{8, 22, 27-38}.

A quase totalidade dos estudos avalia a influência da hipotermia profunda com parada circulatória total. A população utilizada geralmente é de neonatos com transposição de grandes vasos^{8, 31, 34-38}. Pouco se tem sobre as repercussões da circulação extracorpórea e hipotermia moderada para correção de defeitos mais comuns como defeitos septais e tetralogia de Fallot.

Realizamos o presente estudo com o objetivo de avaliar a influência da cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea, de fatores hemodinâmicos e marcadores metabólicos (lactato sérico e da saturação venosa central de oxigênio) no desenvolvimento neurológico e psicomotor de lactentes após um intervalo mínimo de 3 meses de pós-operatório.

Métodos

Realizamos um estudo de coorte prospectivo não-controlado com pacientes admitidos para cirurgia cardíaca na UTI pediátrica da Santa Casa, que é um centro de referência para manejo e tratamento de crianças com mal formações cardíacas. Este centro

faz em média 300 cirurgias/ano, tendo iniciado sua casuística há 8 anos, que perfazem mais de 1600 cirurgias já realizadas. O estudo se desenvolveu de abril de 2001 a setembro de 2002 e foi aprovado pelo Comitê de ética da ISCMPA.

Amostra

A seleção dos pacientes foi realizada de maneira aleatória sistemática. Os pacientes incluídos no estudo foram aqueles submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea com idade entre 1 mês e 2 anos, admitidos de forma seqüencial no período de abril de 2001 a setembro de 2002 . Foram excluídos os pacientes com história de doença neurológica prévia, convulsões ou uso de anticonvulsivantes.

Instrumentos

Exame neurológico

O exame neurológico foi realizado por um neurologista pediátrico quando da internação do paciente para realização da cirurgia, na alta da UTI e repetido entre 3 a 6 meses de pós-operatório.

A avaliação neurológica consta de uma anamnese neurológica³⁹ e o exame neurológico⁴⁰. Este último avalia os seguintes itens: estado comportamental, atitude, equilíbrio estático, equilíbrio dinâmico, motricidade espontânea, motricidade voluntária, força, coordenação, tono muscular, movimentação automática, movimentação involuntária, reflexos miotáticos, reflexos exteroceptivos, atividade reflexa primitiva, sensibilidade, nervos cranianos, coluna vertebral, rigidez de nuca e crânio (perímetro cefálico, biauricular,

antero-posterior e fontanelas)⁴⁰. Foi ainda, realizado o exame neurológico do desenvolvimento avaliando o perfil evolutivo da motricidade, funções perceptivas, sociabilidade e linguagem.

Em cada avaliação, o neurologista forneceu uma conclusão global, definindo o exame como normal ou alterado.

Exames neurológicos complementares (exames de imagem, EEG, potenciais evocados, etc) eram indicados conforme a necessidade após realização da dita avaliação.

Teste de Denver II

A avaliação do desenvolvimento neuro-psicomotor foi realizada através da escala de Denver II e aplicada por dois pediatras treinados segundo o vídeo e o manual de treinamento ⁴¹. A concordância entre os examinadores para o total de itens avaliados no teste variou de 89 a 100 %.

Utilizou-se duas maneiras de interpretação do teste. A primeira foi segundo os critérios do manual como normal e suspeito de atraso. A segunda leva em consideração a soma dos percentis para cada tarefa segundo a idade e se fez uma relação entre o realizado pelo paciente e o esperado em função da idade, chegando-se, deste modo, ao índice de Denver II para cada domínio do teste e o total.

Logística

A primeira avaliação neurológica e de desenvolvimento neuropsicomotor pela neurologista e pela pediatra respectivamente foram realizadas um dia antes da cirurgia.

As variáveis de interesse foram coletadas através de protocolo próprio por um dos autores, exceto os itens da anamnese neurológica e os valores de saturação venosa e lactato

que foram coletados por alunos da graduação em Medicina.

As crianças foram acompanhados até o final de sua internação hospitalar em busca de complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico ou complicações neurológicas.

A avaliação neurológica antes da alta hospitalar era direcionada à busca de novos achados de exame.

Nas consultas ambulatoriais, primeiro era feita a avaliação neurológica e após avaliação pediátrica separadamente. Era então marcada uma nova avaliação para 1 ou 3 meses conforme a necessidade, as quais não foram incluídas nesta fase do estudo.

Cada indivíduo tinha então um protocolo preenchido onde constam as variáveis em estudo, um protocolo do Teste de Denver II e uma folha de consulta ambulatorial. As variáveis de interesse foram assim distribuídas: **relacionadas à doença cardíaca:** tipo de defeito (cianótico ou acianótico); idade e peso na data da intervenção cirúrgica; **relacionadas ao trans-operatório:** grau de hipotermia, tempo de circulação extra-corpórea e de clampeamento aórtico; **relacionadas ao pós-operatório imediato até alta da UTI:** nível de lactato na chegada na UTI, na 6^a, 12^a, 24^a e 48^a hora de pós-operatório, saturação venosa nos mesmos momentos, presença de complicações, necessidade de re-intervenção cirúrgica e tempo de internação em unidade de tratamento intensivo pediátrico; **relacionadas ao período pós-operatório tardio:** avaliação neurológica, avaliação pediátrica, exame físico pediátrico, ganho ponderal, presença de intercorrências cardiológicas e não cardiológicas no período, internações, tempo de internação, necessidade de acompanhamento de outros profissionais.

O estado nutricional foi avaliado utilizando as relações peso/idade, segundo os valores de referência do National Center Health - NCHS . As crianças foram consideradas desnutridas pelo índice de peso/idade menor do que ou igual ao percentil 3.

A medida da concentração arterial de lactato é estima o metabolismo tecidual de oxigênio, pode-se acompanhar a gravidade do paciente, além de ser um exame complementar utilizado para termos prognósticos ^{42,43} .

A saturação venosa é um parâmetro útil para avaliar a resposta hemodinâmica de drogas vasoativas no pós-operatório de cirurgia cardíaca ^{44,45} . Não se conseguiu estabelecer um valor associado com maior risco de mortalidade nas primeiras 24 horas de pós-operatório ⁴⁶ .

Análise Estatística e Processamento de dados

Os dados foram armazenados através do banco Excell for Windows versão 2000, através de dupla digitação.

Os variáveis descritivas serão apresentadas em forma de percentuais, médias, desvios padrões, medianas e amplitudes.

Qui-quadrado para comparação das variáveis categóricas entre os grupos: normal x alterado, cianótico x acianótico.

Teste t para comparação entre as médias pré e pós-cirúrgicas para Índice de Denver II, motricidade grosseira, adaptativa, linguagem e domínio pessoal-social.

Teste t para comparação entre as médias de diversas variáveis (tempo de UTI, peso na correção, tempo de CEC, tempo de clampeamento, etc) entre normais e alterados.

Foi utilizado para os cálculos estatísticos o programa SPSS 10.0 for Windows.

Cálculo do tamanho da amostra

Levando-se em consideração os valores para as médias do índice de Denver II pré e pós- cirurgia no estudo piloto estimou-se, com uma confiabilidade de 95%, a necessidade de um mínimo de 15 indivíduos para que a diferença medida não se devesse ao acaso.

Protocolo anestésico

A indução anestésica é feita com midazolan^{47,48}, fentanil^{10,49-52}, pancurônio⁵³ e, se necessário, tionebutol.

A manutenção da anestesia até a entrada em perfusão é realizada pela infusão contínua de midazolan e fentanil. O pH não é corrigido pela temperatura^{28, 54}.

O resfriamento é central de 1° C a cada 3 minutos e o re-aquecimento também²⁸.

Protocolo de circulação extra-corpórea

Usa-se o oxigenador de membrana com baixo volume de enchimento (priming). Os fluxos são de 1:1 em normotermia ou reaquecimento e 0,5:1 no esfriamento e hipotermia.

Todos são submetidos a ultrafiltração modificada⁵⁵.

Resultados

Foram incluídos no estudo 25 crianças com idade média de $6,7 \pm 4,2$ meses (mediana de 6 meses), com um peso médio de $5,3 \pm 2,2$ quilogramas, sendo que 75% destas crianças foram classificadas como desnutridas (Tabela 1). Ocorreram 5 óbitos.

Aproximadamente, 40% das cirurgias cardíacas foram realizadas em crianças portadoras de cardiopatias cianóticas. Os defeitos septais presentes em 11 pacientes (55%) foram os mais frequentes. (Tabela 2)

Tabela 1. Características Gerais da amostra

Variável	Valor
Dados gerais	
Idade (\pm dp) em meses	6,7 \pm 4,2
Mediana [amplitude]	6 [1- 19]
Peso (\pm dp) em Kg	5,3 \pm 2,2
Mediana [amplitude]	4,6 [2,4 – 11]
Desnutrição (peso/idade < percentil 3) (%)	15 (75)
Variáveis trans-operatórias	
Tempo de CEC (\pm dp) em minutos	67 \pm 23,6
Mediana [amplitude]	65 [39- 105]
Tempo de Clampeamento (\pm dp) em minutos	34,1 \pm 16
Mediana [amplitude]	34 [0-56]
Variáveis pós-operatórias	
Re-intervenção cirúrgica (%)	4 (20)
Com complicações na UTI (%)	6 (30)
Tempo de internação em UTI (\pm dp) em dias	13,4 \pm 7,6
Mediana [amplitude]	10,5 [7 – 29]

*Os dados são expressos em média \pm desvio padrão, mediana [valor mínimo -valor máximo] ou número (%) de pacientes.

Tabela 2. Distribuição dos defeitos cardíacos

	Defeito Cardíaco	N	%
	Comunicação interventricular (CIV)	5	25
	Defeito do septo atrioventricular	5	25
Acianóticos	Complexo de Shone	1	5
	Estenose aórtica com CIV	1	5
	Subtotal	12	60
	Tetralogia de Fallot	2	10
	Drenagem venosa anômala pulmonar total	2	10
	Atresia Pulmnar com CIV	1	5
Cianóticos	Estenose pulmonar com CIV	1	5
	Comunicação interatrial com estenose pulmonar	1	5
	Truncus Ateriosus tipo I	1	5
	Subtotal	8	40
	Total	20	100

O tempo médio de circulação extra-corpórea foi de $67,0 \pm 23,6$ minutos e o clampeamento aórtico de $34,1 \pm 16$ minutos. Em 4 (20%) crianças houve necessidade de re-intervenção cirúrgica no período de seguimento, enquanto que em 14 pacientes (70%) não houve nenhuma complicação maior no período de internação na UTI. Em 7 (35%) pacientes houve necessidade de reinternação hospitalar, porém não decorrente de problemas cardiológicos. (Tabela 1)

O exame neurológico na alta da UTI ocorreu em média no $13,4 \pm 7,6$ dia de internação hospitalar. Comparando-se o exame neurológico realizado no pré-operatório e na alta da UTI, observou-se que o mesmo permaneceu inalterado em 19 pacientes (95%), enquanto que em uma criança já se pôde observar sua recuperação. A reavaliação ambulatorial do exame neurológico foi realizada em média aos $5,2 \pm 1,5$ meses após a alta hospitalar (3 a 8 meses). Observamos progressiva diminuição da frequência de indivíduos com alterações neurológicas ao longo do tempo. Dos 15 pacientes nitidamente atrasados na avaliação inicial feita pela neurologista, em 6 já se pode observar normalização do quadro. (Tabela 3)

Comparando-se a prevalência de suspeita de atraso definido pelo Teste de Denver II do momento pré-operatório para a avaliação ambulatorial (Tabela 3), observamos uma redução de casos suspeitos de 75% para 55% ($p=0,29$).

Observamos uma redução na prevalência de desnutrição de 75% para 35% do período pré-operatório para o pós operatório tardio (3 a 6 meses), mas ainda sem relevância estatística ($p=0,18$). Encontramos, ainda, uma associação entre desnutrição (peso abaixo do percentil 3 para idade) no seguimento e atraso no desenvolvimento com um risco relativo

de 5,25 (Intervalo de Confiança 95%; 1,44 a 19,11; $p=0,03$). Observamos, também, uma correlação positiva entre o peso e os índices de Denver II no pós-operatório ($p<0,05$).

Tabela 3. Exame neurológico e do desenvolvimento pré-operatório, pós-cirurgia e ambulatorial

Exame Neurológico e do Desenvolvimento			
	Pré- operatório	Pós cirurgia	Ambulatorial
Normal	25 % (5)	30% (6)	55% (11)
Alterado	75 % (15)	70% (14)	45 % (9)

p = 0,11

O Índice de Denver II aferido ambulatorialmente quando comparado o valor pré-operatório aumentou em todos os domínios exceto o pessoal-social. O percentual de melhora variou em média de 15 a 23%. O índice total (soma de todos os domínios) e o domínio da linguagem tiveram magnitude de tamanho de efeito grande, enquanto que os domínios da motricidade foram de magnitude moderada. Os resultados estão detalhados na Tabela 4 e Figura 1.

Tabela 4. Índice de Denver II (%) pré- operatório e 3 a 6 meses após a cirurgia

	média pré± DP [%]*	média pós± DP [%]*	Diferença média [%]# [IC 95%]	Valor p ^π	Tamanho de efeito	magnitude
Total [%]	73,2 ± 20,5	90,2 ± 18,4	17,05 [10,85 a 23,25]	,0001	1,29	grande
Motor grosseiro [%]	67,5 ± 25,7	83 ± 19	15,5 [3,51 a 27,5]	0,014	0,6	moderado
Motor adaptativo [%]	76,35 ± 28,9	92,7 ± 18,54	16,35 [5,4 a 27,33]	0,006	0,7	moderado
Linguagem [%]	69,6 ± 25,3	92,9 ± 23,13	23,35 [17,01 a 29,7]	,0000	1,722	grande
Pessoal-social [%]	82,9 ± 25,6	92,1 ± 20,5	9 [2 a 20,4]	0,105	0,38	pequeno

*média pré= índice médio da amostra antes da cirurgia; média pós= índice médio após 3 a 6 meses

média pré- média pós

^π teste de Student

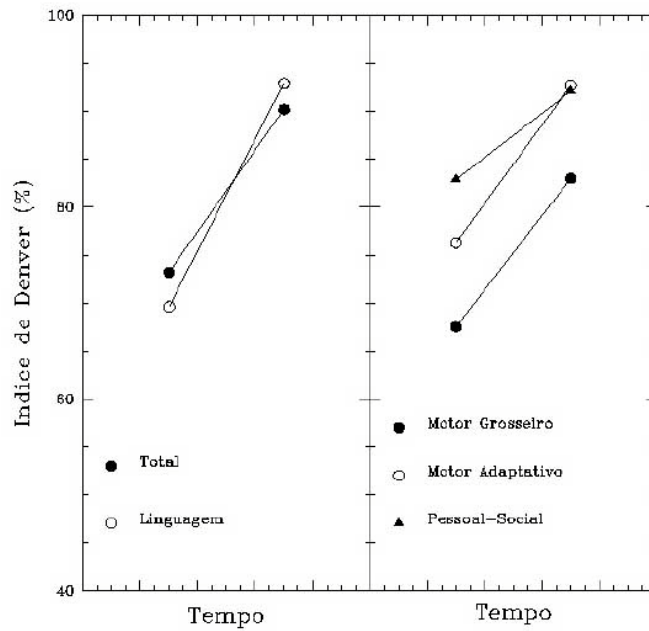


Figura 1. Índice de Denver II pré-operatório e após 5 meses

Comparando-se as crianças que permaneceram com atraso com as normais pelo exame neurológico, não observamos diferença nas seguintes variáveis: tempo de internação em UTI, idade da correção, peso antes da cirurgia, tempo de circulação extra-corpórea e clampeamento aórtico. Além disso, os níveis de lactato sérico e saturação venosa em todos os momentos do pós-operatório não eram diferentes entre elas. (Tabela 5)

Tabela 5. Comparação das entre normais e atrasados pelo exame neurológico final

Variável	Normal (11)	Atrasado (9)	Valor p^π
	[média ± dp]	[média ± dp]	
Tempo de UTI [dias]	11,8 ± 7,1	15,3 ± 8,2	0,33
Tempo de CEC [min]	69,6 ± 22,9	63,8 ± 25,4	0,59
Tempo de clamp [min]	32,2 ± 14,8	36,6 ± 18,1	0,57
Lactato [mmol/dL]			
basal	1,6±0,8	1,6±0,3	0,8
6 ^a h	1,5±0,6	1,4±0,6	0,79
12 ^a h	1,26±0,7	1,29±0,3	0,91
24 ^a h	1±0,3	1,2±0,5	0,34
48 ^a h	1,2±0,5	1±0,3	0,28
Saturação venosa [%]			
basal	77,4±14,4	65,6±16,7	0,11
6 ^a h	78,3±13,1	76,5±18,2	0,82
12 ^a h	76,6±13,4	66,6±14,5	0,13
24 ^a h	71,1±6,9	69,8±8,6	0,72
48 ^a h	73±11,7	68,7±6,9	0,43

^π teste t Student

Nesta amostra observamos uma tendência dos índices do Denver II serem todos mais elevados nos pacientes portadores de cardiopatia cianótica. Entretanto apenas na motricidade fina os portadores de cardiopatia cianótica tiveram um desempenho melhor.

Tabela 6. Comparação entre cianóticos e acianóticos

Variável	Cianótico (8)	Acianótico (12)	Valor pⁿ	Tamanho	magnitude
	[média ± dp]	[média ± dp]		de efeito	
Motor grosseiro [%]	84±12,8	82,3±22,7	0,84	0,09	trivial
Linguagem [%]	97,6±17,9	89,7±26,3	0,44	0,4	pequeno
Motor fino [%]	100±5,8	85,9±21,1	0,02	0,8	moderado
Pessoal—social [%]	91,4±17,8	92,5±22,8	0,89	0,05	trivial
Total [%]	94,6±13,4	87,2±20,7	0,35	0,4	pequeno

ⁿ teste de Student

Discussão

Neste estudo longitudinal de acompanhamento neurológico e de desenvolvimento de lactentes submetidos a cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea, pudemos observar que: (a) a elevada prevalência de alterações no exame neurológico verificada no pré-operatório (75%) reduz-se (45%) no exame realizado, em média, cinco meses após; (b) há uma redução na prevalência de desnutrição (75% para 35%) , bem como, ganho ponderal significativo que ,por sua vez, se associa com a recuperação neurológica e melhora no desempenho nas tarefas do teste de Denver II; (c) os fatores trans-operatórios (tempo de

CEC e de clampeamento); bem como, os fatores pós-operatórios (níveis séricos de lactato e saturação venosa) não tiveram influencia nos índices de desenvolvimento; (d) as crianças portadoras de cardiopatias cianóticas tiveram melhores escores no domínio motor adaptativo.

Obviamente esses resultados devem ser avaliados com cautela considerando-se algumas limitações presentes nesta pesquisa. Trata-se de um estudo não controlado onde os resultados podem se dever ao fenômeno de regressão a média ou evolução natural do estado de desenvolvimento independente da cirurgia. A comparação da taxa de desenvolvimento de crianças com cardiopatia sem correção (grupo controle ideal) forneceria a exata influencia do procedimento cirúrgico nas novas aquisições. No entanto, não seria ético deixar a evolução natural da doença em crianças com necessidade de correção. Esse tipo de situação acaba acontecendo em serviços onde a lista de espera para procedimentos é longa, não sendo o caso de nossa instituição. Apesar de ter sido uma amostra aleatória, esses indivíduos podem não ser representativos de toda a população de lactentes com cardiopatia e os achados podem se dever ao acaso.

Devemos comentar também sobre a sensibilidade dos instrumentos utilizados. Eles podem não aferir com toda precisão as diferenças sutis no estado neurológico dessas crianças. Os achados poderiam, ainda, refletir um vies de aferição por ser a avaliação do desenvolvimento suscetível a subjetividades. Para se minimizar esse problema, utilizamos uma escala objetiva, além de envolver três examinadores, o que diminui bastante a chance de tais efeitos.

Outra questão a ser discutida diz respeito ao tamanho amostral, principal limitação de nosso estudo. Ao estudar uma amostra pequena conseguimos observar apenas aquelas diferenças relacionadas com grandes efeitos. Entretanto, para variáveis importantes mas

que podem não expressar um efeito tão exuberante (como por exemplo o tempo de circulação extra corpórea e os níveis de lactato) esta amostra pode ter sido insuficiente para demonstrar seu efeito no desenvolvimento.

A melhora significativa das crianças em todos domínios do teste de Denver II pode ser explicada em parte pela melhora nutricional, já que, neste grupo, a presença de desnutrição aumenta em 5 vezes o risco de atraso ⁵⁶⁻⁵⁸. A grande correlação existente entre peso e os índices ambulatoriais do teste de Denver II também corroboram para se considerar o estado nutricional como vital para o pleno desenvolvimento. Quanto melhor estado nutricional das crianças, mais adequado é seu desempenho nas tarefas do teste de Denver II.

A demonstração da importância do ganho ponderal para retomada do desenvolvimento em paciente pós-cirurgia cardíaca não é usualmente discutida nos artigos a esse respeito. Outros fatores favorecedores e negativos ao desenvolvimento normal dessas crianças devem, também, ser melhor estudados. Como favorecedores, citaríamos o acompanhamento fisioterápico, aleitamento materno, imunizações em dia encontrados nesta amostra ⁵⁹. Por outro lado, durante o período do estudo, essas crianças tiveram internações hospitalares por intercorrências clínicas; além de estarem ainda em uso de medicações cardiológicas, fatos que podem ser indicativos de doença cardíaca parcialmente controlada ou presença de defeitos residuais.

O exame neurológico anormal mesmo antes da cirurgia foi descrito em estudos anteriores. Estima-se a prevalência de atraso em 38% ⁶⁰. Em nossa população ela foi ainda maior chegando a 75% das crianças antes da cirurgia. Os lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com extra-corpórea são uma população de risco para novos achados. As principais razões para esse risco são situações que ocorrem durante e após a cirurgia, como a

formação de êmbolos, hipotermia e perda da regulação cerebral, alterações inflamatórias e metabólicas. Apesar disso, nesta amostra não se evidenciou modificação no exame neurológico nos três momentos (pré-operatório, antes da alta hospitalar e, em média, 5 meses após a cirurgia). A manutenção das alterações mesmo com períodos de avaliação mais prolongado entre uma avaliação e outra é descrito, sendo pior nos cianóticos³¹. As sequelas neurológicas de pacientes com falência de múltiplos órgãos após cirurgia cardíaca após 32 meses tem uma baixa prevalência²¹.

Cabe uma análise da utilização do teste de Denver II em uma população de crianças com cardiopatia. Os estudos de desenvolvimento, nesta população, geralmente usam escalas psicométricas que selam o diagnóstico de atraso. O teste de Denver II, por ser um instrumento amplamente utilizado para triagem de atraso na população pediátrica de zero a 6 anos, carece desta força diagnóstica. A forma de apresentação dos resultados do Teste de Denver II em termos de percentual do esperado em função da idade possibilita uma quantificação precisa da melhora dos índices. Por exemplo, no domínio da linguagem, obteve-se um aumento médio de 23% nos índices antes da correção, que pode ter variado entre 17 a 30% segundo o intervalo de confiança calculado para esse domínio. Já, com relação a motricidade fina ou adaptativa, grosseira e índice total os percentuais de melhora obtiveram uma faixa mais imprecisa de variação. O domínio pessoal-social praticamente não se alterou no período avaliado, o que é de se esperar acreditando-se que o ganho ponderal não influencie esse tipo de atividade. Outra forma de interpretação dos índices de Denver II é que se pôde demonstrar uma retomada da taxa de desenvolvimento em torno de 20% a mais após cinco meses da cirurgia em todos domínios do teste, exceto o pessoal-social. Todavia, o quanto isso significa em termos de desenvolvimento futuro, ou ainda, se essa taxa de desenvolvimento se mantém, deve ser melhor determinado.

É importante ressaltarmos a validade das medidas trans-operatórias e pós-operatória para o resultado neurológico. Uma grande parcela de trabalhos colocam o tempo de extra-corpórea como um dos principais fatores associados com desfecho neurológico desfavorável, uma vez que quanto maior aumenta a chance de eventos embólicos, desregulação cerebral pela hipotermia, atividade inflamatória e metabólica também mais exacerbadas⁶⁰. Outra variável trans-operatória bastante citada na literatura é a correção ou não do pH pela temperatura. O uso de pH mais alcalino (alfa-stat não corrigido pela temperatura) se mostrou com menor potencial protetor cerebral. Existe uma correlação positiva em relação ao $p\text{ CO}_2$ e escore de desenvolvimento⁵⁴. Em nossa população utiliza-se a estratégia de alfa-stat, as evidências até o momento não foram incluídos o papel de tais estratégias durante a hipotermia moderada.

Tanto a saturação venosa⁴⁴⁻⁴⁶ como o lactato^{42, 43}, utilizados com frequência pelos intensivistas como um meio indireto de avaliar a função hemodinâmica e metabólica respectivamente, não tiveram relação com prognóstico neurológico. Tal fato pode se dever, novamente pela incapacidade da pequena amostra em detectar diferenças que existam, ou pelo fato destes serem índices prognósticos em relação a mortalidade e não o sejam em relação ao estado neurológico, por serem semelhantes nos sobreviventes.

Deve-se ressaltar a incapacidade de nosso estudo em detectar eventos neurológicos comuns. As convulsões que são indubitavelmente os mais comuns no período pós-operatório não foram encontradas nos indivíduos que completaram o estudo. Ocorreram em dois pacientes que evoluíram para óbito ainda na UTI. Ambos tinham diagnóstico de Síndrome genética associada, e um deles tinha obstrução de arco aórtico. Existe associação de risco de convulsões à doença genética pré-existente, hipotermia profunda com parada circulatória maior do que 60 min e obstrução de arco aórtico⁶¹.

A mínima diferença dos escores em todos os domínios do Denver II entre cianóticos e não cianóticos parece haver uma tendência a um pior desempenho dos primeiros o que contraria a maior parte da literatura vigente. Fatores como grau de insuficiência cardíaca pré, grau de cianose (em lactentes saturação < 85% foi significativamente associada com uma anormalidade)⁶⁰ poderiam explicar a diferença encontrada, mas não foram avaliados.

Situações importantes e que predizem um maior risco para atrasos significativos futuros como nível sócio-econômico, acidose e hipóxia pré-operatória e sinais de baixo débito pós-operatório não foram avaliadas³⁸.

Outras explicações cabíveis a melhora dessas crianças em realizar as tarefas propostas devemos considerar a melhor tolerância ao exercício, maior capacidade física ou melhor interação com os pais que possa facilitar a execução das tarefas propostas²⁷.

O futuro dessas crianças pode estar comprometido em vista da presença de atraso antes do procedimento⁶¹.

A correção precoce dos defeitos comuns como septais e tetralogia de Fallot pode oferecer benefícios em termos de ganho ponderal e de retomada do desenvolvimento dos lactentes submetidos a cirurgia cardíaca, que suplanta os riscos.

Referências Bibliográficas

- 1- Edmunds Jr LH, Williams W. Microemboli and the use of filters during cardiopulmonary bypass. In : Utley JR, editors. Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. p. 101-14.
- 2- van Oeveren W, Kazatchine MD, Deschamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:888-99.
- 3- O'Brien JJ, Butterworth J, Hammon JW, Morris KJ, Phipps JM, Stump DA. Cerebral emboli during cardiac surgery in children. *Anesthesiology* 1997; 87: 1063-9.
- 4- Horecky J, Sujansky E, Cerven J, Pappova E. Some problems of extracorporeal circulation with respect to cerebral circulation. *J Cardiovasc Surg* 1966; 7: 79-83.
- 5- Miyamoto K, Kawashima Y, Matsuda H, Okuda A, Maeda S, Hirose H. Optimal perfusion flow rate for brain during deep hypothermic cardiopulmonary bypass at 20° C. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 1065-70.
- 6- Soma Y, Hirotani T, Yozu R, Onoguchi K, Misumi T, Kawada K et al. A clinical study of cerebral circulation during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 197-93.
- 7- Newburger J, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New E J of Med* 1993; 329: 1057-64.
- 8- Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G et al. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999;100: 526-32.
- 9- Ratcliffe JM, Wyse RKH, Hunter S, Elliott MJ. The role of the priming fluid in the metabolic response to cardiopulmonary bypass in children of less than 15 Kg body weight undergoing open-heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:65.
- 10- Anand KS, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 661-70.
- 11- Ridley PD, Ratcliffe JM, Alberti KG, Elliott MJ. The metabolic consequences of a washed cardiopulmonary bypass pump-priming fluid in children undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 528-37.

- 12- Greeley WJ, Ungerleider RM, Quill T, Baldwin B. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 1991; 101: 783-94.
- 13- Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1995; 72 (5): 418-22.
- 14- Menache CC, du Pleiss AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1752-8.
- 15- Deleon S, Ilbawi M, Arcilla R, Cutiletta A, Egel R, Wong A et al. Choreoathetosis after deep hypothermia without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 693-4.
- 16- GherPELLI JL, Azeda E, Riso A, Atik E, Ebaid M, Barbedo-Marcial M. Choreoathetosis after cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 113-8.
- 17- du Pleiss AJ, Bellinger DC, Gauvreau K, Plumb C, Newburger JW, Jonas RA et al. Neurologic outcome of choreoathetoid encephalopathy after cardiac surgery. *Pediatr Neurol* 2002; 27:9-17.
- 18- Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* . 1973 ;125: 484-487
- 19- Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS, Berenberg W. Cerebral accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 222-223.
- 20- Ferry PC. Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An “irritating” question. *Am J Dis Child* 1990; 144: 369-373.
- 21- Heying R, Seghaye MC, Grabitz RG, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Mid-term follow-up after multiple system organ failure follow cardiac surgery in children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1238-43.
- 22- Ditrtrich H, Bühler C, Grimmer I, Ditrtrich S, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. *Heart* 2003; 89: 436-441.
- 23- Dvorkin PH. Developmental screening : still expecting the impossible? *Pediatrics* 1992; 89:1253-1255.
- 24- Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: A major revision and restandardization of Denver developmental screening test. *Pediatrics* 1992; 89:91-7.

- 25-Macias MM, Saylor CF, Greer MK, Charles JM, Bell N, Katikanet LD. Infant screening: The usefulness of the Bayley infant neurodevelopmental screener and the clinical adaptative test/clinical linguistic auditory milestone scale. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19:155-61.
- 26-Roth S, Wyatt J, Baudin J, Townsend J, Rifkin L, Rushe T et al. Neurodevelopment status at 1 year predicts neuropsychiatric outcome at 14-15 years of age in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2001; 65:81-9.
- 27- Silbert A, Wolff PH, Mayer B, Rosenthal A, Nadas AS: Cyanotic heart disease and psychological development. *Pediatrics* 1969; 43:192-200.
- 28- Bellinger DC, Wernovsky G, Rappaport LA, Mayer JE Jr, Castaneda AR, Farrell DM et al. Cognitive development following repair as neonates of transposition of great arteries using DHCA. *Pediatrics* 1991; 87: 701-7.
- 29- Yang LL, Liu ML, Townes BD. Neuropsychological and behavioral status of Chinese children with acyanotic congenital heart disease. *Int J Neurosci* 1994; 74:109-15.
- 30- Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Banv PD et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation* 1998; 97(8): 773-9.
- 31- Wray J, Sensky T. Controlled study of preschool development after surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:511-6.
- 32- Goldberg CS, Schwartz EM, Brumberg JÁ, Mosca RS, Bove EL, Schork MA et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000; 137: 646-52.
- 33- Sharma R, Choudhary SK, Mohan MR, Padma MV, Jain S, Bhardwaj M et al. Neurological evaluation and intelligence testing in the child with operated congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:575-81.
- 34- Wray J, Sensky T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart* 2001;85: 687-91.
- 35- Newburger JW., Silbert AR, Buckler LP, Fyler DC. Cognitive function and age repair of transposition of great arteries in children. *N Engl J Med* 1984; 310: 1495-1499.
- 36- O'Dougherty M, Wright FS, Loewenson RB, Torres F. Cerebral dysfunction after chronic hypoxia in children. *Neurology* 1985; 53:42-46.
- 37- Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblat B, Shevel M, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Multimodality evoked potential findings in infant with congenital heart defects. *J Child Neurol* 1999; 14: 702-7.

- 38- Hövels- Gürich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R et al. Long-term neurodevelopment outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 448-458
- 39- Diament A, Cypel S. A anamnese em neurologia infantil. 2001
- 40- Diament A. Exame neurológico do lactente. 2001
- 41- Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N et al. Denver II Training Manual . 2nd ed. Denver :DDM materials;1992.
- 42- Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77: 235-238.
- 43- Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik T. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 73-80.
- 44- Watarida S, Shiraishi S, Sugita T, Katsuyama K, Nakajima Y, Yama R et al. Effects of docarpine on hemodynamics after oen-heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 6: 106-9.
- 45- Bradley SM, Simsic JM, Atz AM. Hemodynamic effects of inspired carbon dioxide after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(6): 2088-93.
- 46- Duke T, Butt W, South M, Kari TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6): 1042-52.
- 47- Klotz U, Zeigler G, Ludwig L . Pharmacodynamic interaction between midazolam and a specific benzodiazepine antagonist in humans. *Clin Pharmacol* 1985; 25: 400-8.
- 48- Fleischer JE, Milde JH, Moyer TP, Michenfelder JD. Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with Rol151788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 234-42.
- 49- Besedovsky HO, Del Ray AE, Sorkin E. Immune neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985; 135: 750S-754S.
- 50- Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion IL-1. *Science* 1987; 238: 452-4.
- 51- Swartz MN. Stress and the common cold. *NEJM* 1991; 325: 654-6.

- 52- Anand KS, Hickey PR. Halothane-morphine compared to high dose sufentanyl anesthesia and post-operative analgesia: stress responses and clinical outcome in neonatal cardiac surgery. *NEJM* 1992; 326: 1-9.
- 53- Irish CL, Murkin JM, Cleland A, MacDonald JL, Mayer R. Neuromuscular blockade significantly decreases systemic oxygen consumption during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc and Vasc Anest* 1991; 5: 132-4.
- 54- Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA, Wernovsky G, Hickey PR, Farrel MA et al. Relation of pH strategy and development outcome after hypothermic circulatory arrest. . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 326-368.
- 55- Naik SK, Knight A, Elliot MJ. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 1991; 84(5): 422-31.
- 56- Fisberg M et al. Comparação do desempenho de pré-escolares, mediante Teste de desenvolvimento de Denver, antes e após intervenção nutricional. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 43: 99-104.
- 57- Oberhelman RA, Guerrero ES, Fernandez ML, Silio M, Mercado D, Comiskey N et al. Correlations between intestinal parasitosis, physical growth, and psychomotor development among infants and children from rural Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 470-5.
- 58- Cunha HL. Desenvolvimento de crianças atendidas no Hospital de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte no primeiro ano de vida: aplicação do Teste de Denver II em Ambulatório [tese de mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2000.
- 59- Barros FC, Victora CG, Morris SS, Halpern R, Horta BL, Tomasi E. Breast feeding, pacifier use and infant development at 12 months of age: a birth cohort study in Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11:441-50.
- 60- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart surgery. *J Pediatr* 2000; 137: 602-4.
- 61- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatr* 2001; 108:1325-31.

7 ARTIGO EM INGLÊS

An early improvement on neuro-psychomotor development indexes can be seen in infant after cardiac surgery using moderate hypothermic cardiopulmonary bypass (CBP)

Taís Sica da Rocha *

Jefferson Pedro Piva #

Ana Guardiola □

Silvana Maria Molossi §

Basílio Xavier Santiago ♥

Cláudia Pires Riccachinevski ¶

Aldemir Nogueira ¢

* Pediatric Intensivist

Pediatric Intensivist; Doctor; Pediatrics Professor of Federal University of Rio Grande do Sul and Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

□ Pediatric Neurologist ; Doctor; Neurology and Pediatrics Professor of Medical Sciences Foundation Faculty of Porto Alegre

§ Pediatric Cardiologist ; Doctor; Pediatrics Professor of Federal University of Rio Grande do Sul

♥ Physicist; Doctor; Astronomy and Physics Professor- of Federal University of Rio Grande do Sul

¶ Pediatric Intensivist ; Head of Pediatric Cardiac Intensive Care Unit of Criança Santo Antônio Hospital

¢ Cardiac Surgeon of Criança Santo Antônio Hospital

Abstract

Objectives: To analyze the neuro-psychomotor development before and after cardiac surgery in infants through two instruments : neurological examination and Denver II test

Methods: Infants were selected randomicaly and included all with elective surgery during the research time. Infant with previous neurological symptoms and anticonvulsions medications were excluded.

Study Design: Prospective uncontrolled cohort.

Interventions: Neurological exam made by a pediatric neurologist and Denver II test by 2 different pediatricians. Agreement percent between pediatricians: 89-100% These were applied at the day before the elective surgery, at the cardiac pediatric unit disclosure and 3 to 6 months after surgery.

Statistics: The Student *t* test for paired samples were used for Denver II test indexes and χ^2 was applied for neurological exam cathegories before and after surgery. Calculated sample size: 15 infants

Results: 20 infants were included. Mean age at the correction time was $6,7 \pm 4,20$ months and mean weight $5,3 \pm 2,2$ kilogram. Majority cardiac defects were septal defects 11 (55%). Mean CPB time was $67 \pm 23,6$. All were submitted to modified ultrafiltration. Fifteen infants had delayed neuro-psychomotor development before the surgery but in six it was observed normalization after 3 to 6 months of follow-up ($p=0,11$). When Denver II test indexes were analyzed inside each domain : gross motor, fine motor, language, total and personal-social, it was observed an increase after follow-up time in all domains except the later ($p<0.05$). The mean increase percent in each domain varied between 17 to 23% in relation to before surgery. A big effect size was measured in language and moderate to increase in motor skills after surgery.

Conclusion: Despite these children been particularly in risk of new neulogical findings this results suggest an early measurable improvement in neuro-psychomotor development indexes after cardiac surgery when moderate hypothermic CPB were used in infants deserving elective correction.

Introduction

With the improvement of surgical techniques, reconstruction of complex cardiac defects was made possible. Despite this, neurological morbidity may be an undesired result. Even after successful surgical correction, harmful consequences of Cardiopulmonary Bypass (CBP) in these children may be observed for decades. Among many of CBP consequences, brain damage is stressed. This is a serious complication, related to several factors. Some mechanisms related to CBP are thought to be responsible for the emergence of brain lesions. Among them, microemboli formation,¹⁻³ perfusion blood flow⁴⁻⁸ and biochemical changes⁸⁻¹².

Neurological disturbances serve as quality indicators of the procedure and reducing them is a great concern of heart surgery teams.

Clinical manifestations of brain damage may be different. The most common ones are seizures^{13,14}, mental retardation, cerebral palsy and speech and learning disorders, along with intra-cranial hemorrhage, choreoathetoid movements¹⁵⁻¹⁷, spinal cord lesions and, less often, muscle weakness, hemiparesis, cranial nerves disturbances, tremor and incoordination. Cerebral embolism and strokes can also be seen^{18,19}, as well as insidious effects on neurodevelopment and acquisition of the main hallmarks²⁰⁻²².

Developmental assessment is probably the most sensitive measurement of the impact of heart surgery on brain function in young children. Refinement of assessment techniques, in recent years, has decreased inter-observer errors and has allowed more accurate prediction of future intellectual capacity²³⁻²⁶.

There are many recent reports in the literature, on neuro- psychomotor development in children with congenital heart disease, prior and after surgery^{8, 22, 27-38}.

Most studies evaluate the influence of profound hypothermia with full circulatory arrest. The population usually studied is of neonates with transposition of the great vessels^{8, 31, 34-38}. There is little information on the repercussion of extra-corporeal circulation and moderate hypothermia used in the correction of more common defects such as septal defects and Fallot's tetralogy.

The aim of this study was to assess the influence of heart surgery with extra-corporeal circulation, of hemodynamic factors and metabolic markers (serum lactate and central venous oxygen saturation) in the neurological and psychomotor development of infants, at least three months after surgery.

Methods

We have performed a prospective uncontrolled cohort study with patients admitted for heart surgery in the pediatric ICU of Santa Casa, a referral center for the treatment of children with cardiac malformation. Approximately, 300 surgeries/year are performed in this center, for the past 8 years, adding up to over 1600 surgeries done. The present study was done from April, 2001 to September, 2002 and was approved by the Ethics Committee of Santa Casa.

Sample

Patient selection was done in a systematically random fashion. The patients included in the study were those undergoing heart surgery with extra-corporeal circulation,

with ages ranging between one month and two years, sequentially admitted from April, 2001 to September, 2002 .

Instruments

Neurologic exam

The neurologic exam was done by a pediatric neurologist when the patient was admitted for surgery, at discharge from the ICU and 3 to 6 months after surgery.

Neurologic evaluation consists of neurologic anamnesis³⁹ and of neurologic exam⁴⁰. The latter assesses the following items: behavioral state, attitude, static equilibrium, dynamic equilibrium, spontaneous motricity, voluntary motricity, strength, coordination, muscle tone, automatic movements, involuntary movements, miotatic reflexes, exteroceptive reflexes, primitive reflex activity, sensitivity, cranial nerves, spine, nugal rigidity and cranium (head circumference, biauricular and antero-posterior lengths and fontanelles)⁴⁰. Developmental neurologic exam, which assesses speech, sociability and motricity, was also done.

In each evaluation, the neurologist gave a global conclusion, defining the exam as normal or altered.

Complementary neurologic exams (imaging, EEG, evoked potential, etc) were performed as needed, after the evaluation

Denver Developmental Screening Test II

Neuro-psychomotor development was assessed according to the Denver II scale and applied by two pediatricians trained according to the training video and manual.⁴¹. Concordance between examiners for all items evaluated varied from 89 to 100 %.

Two modes for interpretation were used. The first one, followed the handbook's criteria to classify them as normal or as suspected of delay. The second one, considered the sum of percentiles for each task according to age, after which, a relation between what was performed by the patient and what was expected at that age, with what, the Denver II score for each test domain and the total one, were obtained.

Logistics

The first neurological and neuropsychomotor development evaluations, performed respectively by the neurologist and the pediatrician, were done one day prior to the surgery.

Variables of interest were recorded according to one of the authors protocol, with the exception of the items of the neurologic anamnesis and the results of venous oxygen saturation and lactate that were done by undergraduate medical students.

Complication related to the surgical procedure and neurological complications in the children, were surveyed until the end of their hospital stay.

The neurologic evaluation performed before hospital discharge, aimed at new exam findings.

In the outpatient visits, the neurologic evaluation was done first, followed by the pediatric evaluation, separately. A new appointment for evaluation was set in 1 or 3 months, as needed, not included in this phase of the study.

For each subject, records of the protocol with study variables, of the Denver Developmental Screening Test II and of the outpatient visit, were done. The variables of interest were classified as such: **related to the heart disease:** type of defect (cyanotic or non-cyanotic); age and weight on the day of the surgery; **related to the trans-operative period:** intensity of hypothermia , time of extra-corporeal circulation and of aortic clamping; related to the immediate post-operative period, until ICU discharge: lactate levels at ICU admission, at the 6th, 12th, 24th and 48th post-operative hours, venous oxygen saturation at the same times, presence of complication, need for surgical re-intervention and time as inpatient in the pediatric intensive care unit; **related to the late post-operative period:** neurologic evaluation, pediatric evaluation, pediatric physical examination, weight gain, presence of cardiac and non-cardiac interurrences in the period, need for hospitalization, length of hospitalization, need for care by other professionals.

Nutritional status was assessed by the weight/age ratio, according to the standards of the National Center for Health Statistics - NCHS . Children were considered malnourished when the weight/age ratio was equal or lower than the 3rd percentile.

Arterial lactate concentration is an estimate of tissue oxygen metabolism, it may be used to determinethe severity of the patient's status, as well as it is a test used for prognostic inferences^{42,43} .

Venous oxygen saturation is an useful parameter to assess the hemodynamic response to vasoactive drugs in the post-operative period of cardiac surgery^{44, 45} . Values associated to greater mortality risk in the initial 24 hours after surgery could not be established⁴⁶ .

Statistical Analysis and Data Processing

All data was stored in the software Excel for Windows 2000 by double typing.

Descriptive variables are presented as percentages, means, standard deviations, medians and ranges.

The Chi-squared test was used in the comparison of categorical variables between groups: normal x altered, cyanotic x non-cyanotic.

The Student t test was used for the comparison between the pre and post-surgery means of the Denver II Scores , gross and adaptive motricity, language and personal-social skills.

Student t test was used for comparing the means of several variables (length of stay in the ICU, weight at the time of surgery, amount of time in ECC, amount of clamping time, etc) between normal and altered.

The SPSS 10.0 for Windows statistical packet was used for calculations.

Sample Size Determination

Considering the pilot pre and post-surgery means of the Denver II Score, it was estimated, with 95% confidence, that at least 15 patients had to be studied to avoid differences due to chance.

Anesthesia Protocol

Anesthetic induction was done with midazolam^{47,48}, fentanyl^{10,49-52}, pancuronium⁵³ and, if needed, thionembutal.

Maintenance anesthesia until perfusion was started was done with a continuous infusion of midazolam and fentanyl. The pH was not corrected according to the temperature^{28, 54}.

Cooling of 1° C every 3 minutes and re-warming, as well, were central²⁸.

Extra-corporeal circulation protocol

Low-filling volume membrane oxygenator was used (priming). Flow 1:1 at normothermia and re-warming and 0.5:1 at cooling and hypothermia.

All fluids undergo modified ultra-filtration⁵⁵.

Results

Twenty children with mean age of 6.7 ± 4.2 months (median=6 months) and mean weight of 5.3 ± 2.2 kilograms, 75% classified as malnourished, were included in the study (Table 1).

Approximately, 40% of cardiac surgeries were done in children with cyanotic heart disease. Septal defects occurred in 11 patients (55%), were the most frequent ones (Table 2).

Table 1. General Characteristics of the Sample

Variable	Value
General data	
Age (\pm sd) in months	6,7 \pm 4,2
Median [range]	6 [1- 19]
Weight (\pm sd) in Kg	5,3 \pm 2,2
Median [range]	4,6 [2,4 – 11]
Malnutrition (weight/age < 3 rd percentile) (%)	15 (75)
Trans-operative variables	
CBP time (\pm sd) in minutes	67 \pm 23,6
Median [range]	65 [39- 105]
Clamping time (\pm sd) in minutes	34,1 \pm 16
Median [range]	34 [0-56]
Post-operative variables	
Surgical re-intervention (%)	4 (20)
Complications in the ICU (%)	6 (30)
Length of ICU stay (\pm sd) in days	13,4 \pm 7,6
Median [range]	10,5 [7 – 29]

*Data expressed as mean \pm standard deviation, median

[min - max] or number (%) of patients.

Table 2. Distribution of cardiac defects

Cardiac Defect	N	%
Ventricular septal defect (VSD)	5	25
Atrioventricular septal defect	5	25
Non-cyanotic Shone's complex	1	5
Aortic stenosis with VSD	1	5
Subtotal	12	60
Fallot's tetralogy	2	10
Total Anomalous Pulmonary Venous Return	2	10
Pulmonary Atresia with VSD	1	5
Cyanotic Pulmonary stenosis with VSD	1	5
Atrial septal defect with pulmonary stenosis	1	5
Truncus Ateriosus type I	1	5
Subtotal	8	40
Total	20	100

Mean time of extra-corporeal circulation was of 67.0 ± 23.6 minutes and that of aortic clamping, of 34.1 ± 16 minutes. In 4 (20%) children, surgical re-intervention was needed in the follow-up period, while in 14 (70%), no major complication occurred at their ICU stay. Seven (35%) patients had to be re-admitted to the hospital, for reasons unrelated to cardiologic problems. (Table 1)

The neurologic exam at ICU discharge was done at 13.4 ± 7.6 days as inpatient. Comparing neurologic exams done pre-operatively and at ICU discharge, they were unchanged in 19 patients (95%), and in one child, there were signs of recovery. Outpatient neurologic reassessment was done at 5.2 ± 1.5 months after hospital discharge (3 to 8 months). Progressively fewer individuals with neurologic disorders were seen as time went by. Of the 15 patients unquestionably delayed at the initial neurologic evaluation, 6 had normalized the findings. (Table 3)

Comparing the prevalence of suspected delay, as defined by the Denver Developmental Screening II, at the preoperative and the outpatient evaluations, (Table 3), there was a reduction of suspected cases from 75% to 55% ($p=0,29$).

There was a reduction in the prevalence of malnutrition, from 75% preoperatively to 35% at the late post-operative period (3 to 6 months), but with no statistical significance ($p=0,18$). An association was found between malnutrition (weight/age below the 3rd percentile) at follow-up and developmental delay, with relative risk 5,25 (95% confidence interval:1,44 to 19,11; $p=0,03$). A positive correlation was found, between weight and the Denver II Scores in the post-operative period 95% 95% ($p<0,05$).

Table 3. Pre-operative, post-surgery and outpatient developmental neurologic exams

Neurological and Developmental Exams			
	Pre- operative	Post-surgery	Outpatient
Normal	25 % (5)	30% (6)	55% (11)
Altered	75 % (15)	70% (14)	45 % (9)

p = 0,11

The Denver II Scores were higher, in all domains, when assessed at the outpatient period, when compared with the pre-operative period, except for the personal-social domain. Percent improvement varied from 15 to 23%. The total Score (sum of all domains) and the language domain had a large magnitude of effect, whereas a the motricity domains were oh moderate magnitude. Detailed results are shown on Table 4 and Figure detailed 1.

Table 4. Pre-operative and 3 to 6 months after surgery Denver II Score (%)

	mean pre± SD [%]*	mean post± SD [%]*	Difference mean# [%] [CI 95%]	P Value [¶]	Effect size	magnitude
Total [%]	73.2 ± 20.5	90.2 ± 18.4	17.05 [10.85 to 23.25]	.0001	1.29	large
Gross motor [%]	67.5 ± 25.7	83 ± 19	15.5 [3.51 to 7.5]	0.014	0.6	moderate
Fine motor [%]	76.35 ± 28.9	92.7 ± 18.54	16.35 [5.4 to 27.33]	0.006	0.7	moderate
Language [%]	69.6 ± 25.3	92.9 ± 23.13	23.35 [17.01 to 29.7]	.0000	1.722	large
Personal-social [%]	82.9 ± 25.6	92.1 ± 20.5	9 [2 to 20.4]	0.105	0.38	small

*mean pre= mean score of sample before surgery; mean post= mean score 3 to 6 months after surgery

mean pre- mean post

[¶] Student t test

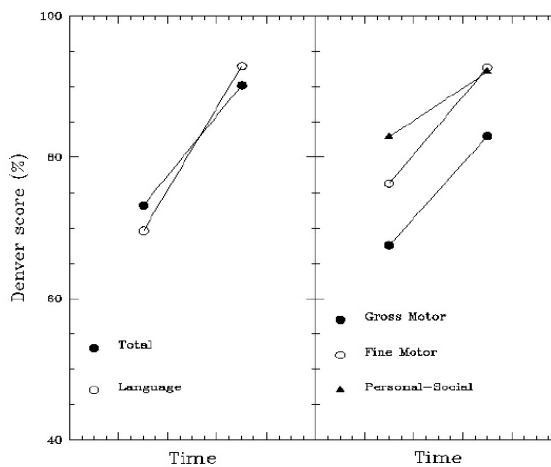


Figure 1. Denver II Score pre-operative and 5 months later

Comparing the children that remained delayed with the normal ones, according to the neurologic exam, there was no difference in the following variables: length of ICU stay, age at surgery, weight before surgery, time of extra-corporeal circulation and aortic clamping. Moreover, serum lactate and venous oxygen saturation at almost all post-operative times were not different between them. Only the mean venous oxygen saturation at the 12th hour post-operative, was higher among patients defined as normal according to the neurologic exam. (Table 5)

Table 5. Comparison of variables between normal and delayed according to the neurologic exam

Variable	Normal (11) [mean ± sd]	Delayed (9) [mean ± sd]	P value [¶]
Length of ICU time (days)	11.8 ± 7.1	15.3 ± 8.2	0.33
CBP time [min]	69.6 ± 22.9	63.8 ± 25.4	0.59
Clamping time [min]	32.2 ± 14.8	36.6 ± 18.1	0.57
Lactate [mmol/dL]			
basal	1.6±0.8	1.6±0.3	0.8
6 th h	1.5±0.6	1.4±0.6	0.79
12 th h	1.26±0.7	1.29±0.3	0.91
24 th h	1±0.3	1.2±0.5	0.34
48 th h	1.2±0.5	1±0.3	0.28
Venous oxygen saturation [%]			
basal	77.4±14.4	65.6±16.7	0.11
6 th h	78.3±13.1	76.5±18.2	0.82
12 th h	76.6±13.4	66.6±14.5	0.13
24 th h	71.1±6.9	69.8±8.6	0.72
48 th h	73±11.7	68.7±6.9	0.43

[¶] Student t test

In the sample studied, those patients with cyanotic cardiac defects, showed a tendency for higher Denver II Scores. It was only in fine motricity that the patients with cyanotic cardiac defects performed better, though.

Table 6. Comparison between cyanotic and non-cyanotic

Variable	Cyanotic (8)	Non-cyanotic(12)	P value	Effect	magnitude
	[mean ± sd]	[mean ± sd]		size	
Gross motor [%]	84±12,8	82.3±22.7	0.84	0.09	trivial
Language [%]	97.6±17..	89.7±26.3	0.44	0.4	small
Fine motor [%]	100±5.8	85.9±21.1	0.02	0.8	moderate
Personal-social [%]	91.4±17.8	92..±22.8	0.9	0.05	trivial
Total [%]	94.6±13.4	87.2±20.7	0.35	0.4	Small

Discussion

In this longitudinal study of neurologic and developmental follow-up of infants undergoing cardiac surgery and subjected to ex-corporeal circulation, the following could be observed: (a) a high prevalence of disturbances seen at the preoperative neurologic exam (75%) was reduced (45%) in the exam performed five months after surgery; (b) the prevalence of malnutrition was reduced (75% to 35%) , as well as weight gain was significant, associated to neurologic recovery and improvement in performance of the tasks of the Denver II test; (c) trans-operative factors (ECC and clamping times), as well as postoperative factors, (serum lactate levels and venous oxygen saturation) had no influence

on the developmental scores; (d) children with cyanotic cardiac defects scored better in the adaptative motor domain.

Obviously, these findings must be carefully evaluated, considering some limitations of this study. As it was a non-controlled study, the results could be due to the phenomenon of regression to the mean. Or to the natural evolution of development, unrelated to surgical correction. The comparison of developmental scores with children with uncorrected heart defects (ideal controls) would demonstrate the exact influence of the surgical procedure on the new acquisitions. Nonetheless, it would be unethical to permit the disease to go untreated in children needing correction. Situations like these occur in services with a long waiting list for procedures exists, which is not the case in our institution. Although it was a random sample, these individuals may not be representative of the whole population of infants with cardiac defects and the findings may be due to chance.

One must also comment on the sensitivity of the instruments utilized. They may not precisely assess subtle differences in the neurologic status of these children. The findings could also reflect assessment bias, since developmental evaluation is susceptible to subjectivity. To minimize these problems, we have used an objective scale and three different examiners, what reduces a lot the chance of such effects to occur.

Another aspect to be discussed concerns sample size, the main limitation of our study. Studying small samples, one can observe differences related to large effects. However, for important variables which might not express such exuberant effects (as, for example, time in extra-corporeal circulation and serum lactate levels), this sample might have been insufficient to show effects on the development.

The significant improvement of the children in all domains of the Denver II test can, in part, be explained by the improvement in nutrition, since it is known that in this group,

malnutrition is associated with a 5-fold increased risk of delay⁵⁶⁻⁵⁸. The finding of a strong correlation between weight and the outpatient Denver II test scores, also corroborates the importance of the nutritional status on development. The better is the nutritional status of children, more adequate is their performance in the tasks of the Denver II test.

The demonstration of the importance of weight gain for the resumption of development in children after cardiac surgery is not usually discussed in papers about this topic. Other factors that favor or disfavor the normal development of these children should also be better studied. As those that favor, some examples are physical therapy, breast feeding, updated immunization, as found in this sample⁵⁹. On the other hand, during the study period, some of these children were admitted to the hospital for medical interurrences; besides this, they were still using heart medication, which could indicate partially controlled heart disease or the presence of residual defects.

The finding of abnormal neurologic exams prior to the surgical correction of defects has been described in previously. The prevalence of delay is estimated as 38%⁶⁰. In this population, it was higher than that, affecting 75% of the children prior to surgery. Infants undergoing cardiac surgery with extra-corporeal circulation, are a population at risk for new findings. The main reasons for this are situations that occur during and after surgery, like of embolus formation¹⁻³, hypothermia and loss of central regulation, inflammatory and metabolic⁸⁻¹² changes. Despite it, there were no changes in the neurologic exam in this sample, at the three periods (pre-operative, before hospital discharge and 5 months after surgery). Remaining disturbances, even after longer intervals between evaluations, are described, being worse in cyanotic patients³¹. The prevalence of neurologic sequelae 32 months after, in patients with failure of multiple organs after cardiac surgery, is low²¹.

An analysis of the utilization of the Denver II test in a population of children with cardiac diseases is necessary. Developmental studies in such population usually employ psychometric scales that seal the diagnosis of delay. Since the Denver II test is widely used for screening delay in the pediatric population from zero to 6 years, it lacks diagnostic strength. The results of the Denver II test, when presented as percentage of the expected at that age, allow quantifying score improvement, precisely. For example, in the language domain, there was a mean 23% score increase before the correction, varying from 17 to 30% according to the confidence interval calculated for this domain. On the other hand, fine or adaptative and gross motricity and the total scores presented more imprecise range of percent improvement. The personal-social domain was hardly unchanged in the study period, what one should expect if weight gain is believed not to influence this type of activity. Another way to interpret the Denver II scores, is that the resumption of the development scores in all domains, except in the personal-social, of about 20%, five months after surgery was demonstrated. However, what this means in terms of future development or whether this developmental score will be maintained remains to be determined.

It is important to emphasize the validity of the trans and post-operative measurements in the neurologic result. Several papers indicate that the extra-corporeal circulation time is one of the main factors associated to the neurologic outcome because the greater the time, the higher the chance of embolic events, of brain dysfunction due to hypothermia and of exacerbated inflammatory and metabolic activities⁶⁰. Another transoperative variable often mentioned in the literature is the correction of pH with temperature. Alkaline pH (alpha-stat not corrected with temperature) had less protective effects on the brain. There is a positive correlation between pCO₂ and the development

score⁵⁴. In our population the alpha-stat strategy is used but up to now there is no conclusive evidence about its role during moderate hypothermia.

Both venous oxygen saturation⁴⁴⁻⁴⁶ and serum lactate^{42,43}, often used by intensivists as indirect means of assessing hemodynamic and metabolic functions, were not related to the neurologic prognosis. This may be due either to the small sample size in detecting subtle differences or to the fact that these are prognostic indicators of mortality and not of neurologic status, for they are probably similar in survivors.

It has to be stressed that our study did not detect common neurologic events. Seizures, undoubtedly the most common post-operative events, did not occur in the subjects who completed the study. They have occurred in two patients who died while in the ICU. They both had the diagnosis of associated genetic syndrome and one of them had aortic arch obstruction. There is an association of seizure risk with pre-existing genetic disorder, profound hypothermia with circulatory arrest longer than 60 minutes and aortic arch obstruction⁶¹.

Despite the minimal difference of Denver II domains scores between cyanotic and non-cyanotic patients, it seems that the former tend to do worse, contrary to most of the published data. Factors as pro-operative heart failure and degree of cyanosis (in infants venous oxygen saturation less than 85% was significantly associated with an abnormality)⁶⁰ could explain the difference found but they were not assessed. Important situations predictive of significant future delay, such as socio-economic level, acidosis, preoperative hypoxia and postoperative low output were not assessed³⁸.

Other possible explanations for the improvement of these children in performing the tasks could be greater tolerance to exercise, physical endurance or better interaction with parents which could enable them to perform these tasks²⁷.

The outcome of these childrens' may be affected by the already existing preoperative delay⁶².

Early correction of common defects as the septal ones or Fallot's tetralogy may be beneficial for weight gain and development resumption for infants undergoing heart surgery. Benefits are greater than risks.

References

- 1- Edmunds Jr LH, Williams W. Microemboli and the use of filters during cardiopulmonary bypass. In : Utley JR, editors. Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. p. 101-14.
- 2- van Oeveren W, Kazatchine MD, Deschamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:888-99.
- 3- O'Brien JJ, Butterworth J, Hammon JW, Morris KJ, Phipps JM, Stump DA . Cerebral emboli during cardiac surgery in children. *Anesthesiology* 1997; 87: 1063-9.
- 4- Horecky J, Sujansky E, Cerven J, Pappova E. Some problems of extracorporeal circulation with respect to cerebral circulation. *J Cardiovasc Surg* 1966; 7: 79-83.
- 5- Miyamoto K, Kawashima Y, Matsuda H, Okuda A, Maeda S, Hirose H. Optimal perfusion flow rate for brain during deep hypothermic cardiopulmonary bypass at 20° C. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 1065-70.
- 6- SomaY, Hirotsu T, Yozu R, Onoguchi K, Misumi T, Kawada K et al. A clinical study of cerebral circulation during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 197-93.
- 7- Newburger J, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New E J of Med* 1993; 329: 1057-64.
- 8- Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G et al. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999;100: 526-32.
- 9- Ratcliffe JM, Wyse RKH, Hunter S, Elliott MJ. The role of the priming fluid in the metabolic response to cardiopulmonary bypass in children of less than 15 Kg body weight undergoing open-heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:65.
- 10- Anand KS, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 661-70.
- 11- Ridley PD, Ratcliffe JM, Alberti KG, Elliott MJ. The metabolic consequences of a washed cardiopulmonary bypass pump-priming fluid in children undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 528-37.

- 12- Greeley WJ, Ungerleider RM, Quill T, Baldwin B. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 1991; 101: 783-94.
- 13- Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1995; 72 (5): 418-22.
- 14- Menache CC, du Pleiss AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1752-8.
- 15- Deleon S, Ilbawi M, Arcilla R, Cutiletta A, Egel R, Wong A et al. Choreoathetosis after deep hypothermia without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 693-4.
- 16- GherPELLI JL, Azeda E, Riso A, Atik E, Ebaid M, Barbedo-Marcial M. Choreoathetosis after cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 113-8.
- 17- du Pleiss AJ, Bellinger DC, Gauvreaux K, Plumb C, Newburger JW, Jonas RA et al. Neurologic outcome of choreoathetoid encephalopathy after cardiac surgery. *Pediatr Neurol* 2002; 27:9-17.
- 18- Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* . 1973 ;125: 484-487
- 19- Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS, Berenberg W. Cerebral accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 222-223.
- 20- Ferry PC. Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An "irritating" question. *Am J Dis Child* 1990; 144: 369-373.
- 21- Heying R, Seghaye MC, Grabitz RG, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Mid-term follow-up after multiple system organ failure follow cardiac surgery in children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1238-43.
- 22- Ditrtrich H, Bühner C, Grimmer I, Ditrtrich S, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. *Heart* 2003; 89: 436-441.
- 23- Dvorkin PH. Developmental screening : still expecting the impossible? *Pediatrics* 1992; 89:1253-1255.
- 24- Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: A major revision and restandardization of Denver developmental screening test. *Pediatrics* 1992; 89:91-7.

- 25- Macias MM, Saylor CF, Greer MK, Charles JM, Bell N, Katikanet LD. Infant screening: The usefulness of the Bayley infant neurodevelopmental screener and the clinical adaptative test/clinical linguistic auditory milestone scale. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19:155-61.
- 26- Roth S, Wyatt J, Baudin J, Townsend J, Rifkin L, Rushe T et al. Neurodevelopment status at 1 year predicts neuropsychiatric outcome at 14-15 years of age in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2001; 65:81-9.
- 27- Silbert A, Wolff PH, Mayer B, Rosenthal A, Nadas AS: Cyanotic heart disease and psychological development. *Pediatrics* 1969; 43:192-200.
- 28- Bellinger DC, Wernovsky G, Rappaport LA, Mayer JE Jr, Castaneda AR, Farrell DM et al. Cognitive development following repair as neonates of transposition of great arteries using DHCA. *Pediatrics* 1991; 87: 701-7.
- 29- Yang LL, Liu ML, Townes BD. Neuropsychological and behavioral status of Chinese children with acyanotic congenital heart disease. *Int J Neurosci* 1994; 74:109-15.
- 30- Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Banv PD et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation* 1998; 97(8): 773-9.
- 31- Wray J, Sensky T. Controlled study of preschool development after surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:511-6.
- 32- Goldberg CS, Schwartz EM, Brumberg JA, Mosca RS, Bove EL, Schork MA et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000; 137: 646-52.
- 33- Sharma R, Choudhary SK, Mohan MR, Padma MV, Jain S, Bhardwaj M et al. Neurological evaluation and intelligence testing in the child with operated congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:575-81.
- 34- Wray J, Sensky T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart* 2001;85: 687-91.
- 35- Newburger JW., Silbert AR, Buckler LP, Fyler DC. Cognitive function and age repair of transposition of great arteries in children. *N Engl J Med* 1984; 310: 1495-1499.
- 36- O'Dougherty M, Wright FS, Loewenson RB, Torres F. Cerebral dysfunction after chronic hypoxia in children. *Neurology* 1985; 53:42-46.
- 37- Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblat B, Shevel M, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Multimodality evoked potential findings in infant with congenital heart defects. *J Child Neurol* 1999; 14: 702-7.

- 38- Hövels- Gürich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R et al. Long-term neurodevelopment outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 448-458
- 39- Diament A, Cypel S. A anamnese em neurologia infantil. 2001
- 40- Diament A. Exame neurológico do lactente. 2001
- 41 - Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N et al. Denver II Training Manual . 2nd ed. Denver :DDM materials;1992.
- 42- Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77: 235-238.
- 43- Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik T. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 73-80.
- 44- Watarida S, Shiraishi S, Sugita T, Katsuyama K, Nakajima Y, Yama R et al. Effects of docarpine on hemodynamics after oen-heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 6: 106-9.
- 45- Bradley SM, Simsic JM, Atz AM. Hemodynamic effects of inspired carbon dioxide after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(6): 2088-93.
- 46- Duke T, Butt W, South M, Kari TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6): 1042-52.
- 47- Klotz U, Zeigler G, Ludwig L . Pharmacodynamic interaction between midazolam and a specific benzodiazepine antagonist in humans. *Clin Pharmacol* 1985; 25: 400-8.
- 48- Fleischer JE, Milde JH, Moyer TP, Michenfelder JD. Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with Rol151788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 234-42.
- 49- Besedovsky HO, Del Ray AE, Sorkin E. Immune neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985; 135: 750S-754S.
- 50- Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion IL-1. *Science* 1987; 238: 452-4.
- 51- Swartz MN. Stress and the common cold. *NEJM* 1991; 325: 654-6.
- 52- Anand KS, Hickey PR. Halothane-morphine compared to high dose sufentanyl anesthesia and post-operative analgesia : stress responses and clinical outcome in neonatal cardiac surgery. *NEJM* 1992; 326: 1-9.

- 53- Irish CL, Murkin JM, Cleland A, MacDonald JL, Mayer R. Neuromuscular blockade significantly decreases systemic oxygen consumption during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc and Vasc Anest* 1991; 5: 132-4.
- 54- Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA, Wernovsky G, Hickey PR, Farrel MA et al. Relation of pH strategy and development outcome after hypothermic circulatory arrest. . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 326-368.
- 55- Naik SK, Knight A, Elliot MJ. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 1991; 84(5): 422-31.
- 56- Fisberg M et al. Comparação do desempenho de pré-escolares, mediante Teste de desenvolvimento de Denver, antes e após intervenção nutricional. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 43: 99-104.
- 57- Oberhelman RA, Guerrero ES, Fernandez ML, Silio M, Mercado D, Comiskey N et al. Correlations between intestinal parasitosis, physical growth, and psychomotor development among infants and children from rural Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 470-5.
- 58- Cunha HL. Desenvolvimento de crianças atendidas no Hospital de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte no primeiro ano de vida: aplicação do Teste de Denver II em Ambulatório [tese de mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2000.
- 59- Barros FC, Victora CG, Morris SS, Halpern R, Horta BL, Tomasi E. Breast feeding, pacifier use and infant development at 12 months of age: a birth cohort study in Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11:441-50.
- 60- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart surgery. *J Pediatr* 2000; 137: 602-4.
- 61- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001; 108:1325-31.

8 ANEXOS

8 ANEXOS

ANEXO A
FICHA DE REGISTRO DO EXAME NEUROLÓGICO

Nome:

Registro:

	Pré-operatório	Alta da UTI	Ambulatorial
Data do exame			
Idade			
PC			
PT			
Peso			
Estatura			
Tono:			
adequado para idade			
adequado para idade corrigida			
aumentado			
diminuído			
Força: normal			
Reflexos profundos:			
Normais			
Aumentados			
Diminuídos			
Reflexos superficiais			
Plantar flexor			
Plantar extensor			
Abdominais			
Normais			
Reflexos RN			
Sucção			
Pontos cardeais			
Moro			
Apoio			
Marcha			
Reptação			
Preensão Palmar			
Preensão Plantar			
Mão-boca			
Nervos Cranianos			
Normais			
Anormais			
Sensibilidade			
Tátil			
Dolorosa			

ANEXO B

FICHA DE REGISTRO DO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

Nome:

Registro:

	Pré-operatório	Alta da UTI	Ambulatorial
Data do exame			
Idade			
MOTOR-EQUILÍBRIO ESTÁTICO			
Firma a cabeça			
Senta com apoio			
Senta sem apoio			
Em pé com apoio			
EQUILÍBRIO DINÂMICO			
Movimenta a cabeça			
Engatinha			
Anda com apoio			
Anda sozinho			
COORDENAÇÃO			
Pinça inferior			
Retira pano			
Pinça superior			
Pega 1 objeto em cada mão			
Passa 1 objeto para outra mão			
Empilha 2 cubos			
Apoio lateral			
Paraquedismo			
PERCEÇÃO			
Perecebe sons			
Fixa olhar			
Segue com olhar			
Distingue familiares			
Entende gestos			
Interesse objetos pequenos			
Interesse cores			
Responde ao seu nome			
Bate palmas			
Dá tchau			
LIGUAGEM			
Sons inarticulados			
Gorgeio			
Sílabas repetidas			
Palavra-frase			
Jargão			
3 palavras			

ANEXO C

Tabela 1. Distribuição dos percentis em função da idade* das aquisições segundo Diament (adaptado por Rocha)

Tarefa	25%	50%	75%	90%
Atitude simétrica	1.4	1.9	2.4	2.7
Deitada espontânea	4.25	4.5	4.75	4.90
Ativa espontânea	6.7	11.1	11.6	11.8
Primeiras palavras	7.7	10.0	10.5	11.0
Palavras-frase	10.0	10.5	12.0	?
Sustentar cabeça completo	2.2	2.6	3.0	3.5
Sentado com apoio	?	?	?	4.5
Sentado sem apoio	?	5.8	6.4	6.7
Em pé com apoio	5.4	6.2	6.7	8.4
Em pé sem apoio	11.2	?	?	?
Marcha apoiada	6.3	8.0	10.0	>12
Engatinhar	?	8.5	10.4	12
Mão-objeto	4.2	4.6	5.25	6.0
Mão lenço rosto	4.6	5.25	5.9	6.7
Coordenação mão-boca	4.4	5,1	5,6	6,4
Cubo da xícara	9.1	10.6	12	13.4
Preensão palmar	?	1	2.5	4
Preensão em pinça	5.5	6.1	6.5	7.7
Mudança decúbitos	6.2	6.7	10.5	?
Tono normal / hipotonia fisiológica	4.6	5.5	6.2	7.0
Extensão inconstante do hálux sem leque	7.0	7.6	8.2	?
Flexão halux	10.7	11.3	11.8	?
Landau I	2.1	3.0	3.5	4.0
Landau II	0.8	1.5	2.5	3.1
Sensibilidade ao calor	0.6	1.5	2.3	2.8

*idade em meses

? este sinal significa que a informação não estava disponível nas tabelas e gráficos

ANEXO D

Tabela 2. Proporção de concordância entre os examinadores

	Itens avaliados	Itens concordantes	Concordância [%]
Criança 1	PS*= 10	PS= 9	90
	FM*= 7	FM= 6	85,7
	LG*=7	LG=7	100
	GM*=8	GM=8	100
TOTAL	32	30	93,7
Criança 2	PS= 10	PS= 9	90
	FM= 5	FM= 4	80
	LG=7	LG=7	100
	GM=8	GM=8	100
TOTAL	30	28	93,3
Criança 3	PS= 12	PS= 12	100
	FM= 6	FM= 6	100
	LG=16	LG=13	81,3
	GM=9	GM=9	100
TOTAL	43	40	93
Criança 4	PS= 10	PS= 9	90
	FM= 9	FM= 8	89
	LG=6	LG=4	67
	GM=12	GM=12	100
TOTAL	37	33	89
Criança 5	PS= 9	PS= 9	100
	FM= 6	FM= 6	100
	LG=5	LG=5	100
	GM=7	GM=7	100
TOTAL	27	27	100

*PS = Pessoal-social; FM = Motor adaptativo; LG= Linguagem; GM = Motor Grosseiro;

ANEXO E**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

Seu filho será submetido a cirurgia no coração procedimento imprescindível para a saúde dele.

Existem estudos dizendo que a criança que tem problemas de coração também podem ter um desenvolvimento mais atrasado em relação as crianças normais. Outros estudos não encontraram tais achados. Podem haver diversas explicações para que as crianças com problemas no coração sejam mais atrasadas que vão desde dificuldades de alimentação, necessidade de internação freqüente, problemas na oxigenação do sangue como resultado do tipo de defeito que o paciente tem no coração, até o tipo de cirurgia que foi realizada, complicações que ocorrem no período pré-operatório, anestesia e no período que estão em recuperação na UTI.

Estamos realizando um estudo justamente para avaliar o aparecimento de achados neurológicos nos pacientes operados em nosso serviço. Caso o senhor (a) aceite que seu (sua) filho(a) participe do estudo, ele (a) será avaliado (a) por um especialista em crianças com problemas neurológicos e será consultado também o seu prontuário. Essas avaliações que constam de exame físico neurológico ocorrerão no período pré-operatório, pós-operatório imediato, 3 meses, 6 meses e 1ano após a cirurgia. Estas visitas ao médico coincidirão com a reavaliação que o paciente necessita rotineiramente após ser submetido a cirurgia cardíaca.

Ao final da avaliação do especialista é fornecido o resultado sendo normal ou não. Será mantido sigilo em relação às informações obtidas, nenhum exame ou outro procedimento que acarrete risco será feito em seu filho pelo fato de participar da pesquisa.

Caso não aceite que seu (sua) filho (a) participe do estudo o tratamento dele (a) será o mesmo, recebendo tudo o que for necessário para sua recuperação. Qualquer dúvida em relação ao estudo ou avaliação o sr/sra tem toda a liberdade de nos procurar para esclarecê-la.

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Data: / /

ANEXO F

Protocolo de avaliação clínica

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: registro: DN: / /

(1)Idade: (2)Sexo: (1)M (2)F

(3)Peso: _____

(4) Data da internação:

DADOS DA DOENÇA CARDÍACA

(5) Tipo de defeito: (1)cianótico (2) acianótico;

(6) Tipo de correção cirúrgica (1)paliativa (2) definitiva

(7) Idade da primeira intervenção cirúrgica _____

(8) Número de intervenções cirúrgicas _____

(9) Uso de medicações _____

DADOS TRANSOPERATÓRIOS

(10) Grau de hipotermia _____

(11) Tempo de circulação extra-corpórea _____

(12) Tipo de correção cirúrgica _____

(13) Fluxo durante a CEC _____

(14) Tempo de parada cardíaca total _____

(15) Número e tipo de transfusões ____; _____

(16) Balanço hídrico _____

(17) Nível sérico de glicose durante a CEC _____

(18) Nível mínimo de hematócrito _____

PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO até 48 h

(19) Pressão arterial média _____ - _____

(20) Saturação média da hemoglobina _____

(21) pCO₂ médio _____

(22) paO₂ _____

(23) pH arterial _____

(24) Nível basal de hemoglobina (na chegada à unidade) _____

(25) Nível médio de hemoglobina _____

sinais de baixo débito:

(26) Lactato pior _____

(27) Dose e tipo de drogas vasoativas mais altas _____

(28) Tipo de suporte ventilatório _____ (parâmetros piores e tempo)

(29) Presença de discrasia sanguínea (1)sim (2) não

(30) Balanço hídrico _____

PÓS-OPERATÓRIO RECENTE E TARDIO da alta hospitalar até 1 ano pós -cirurgia

(31) Tempo de internação em UTI _____

(32) Tempo de internação hospitalar _____

(33) Número de internações _____

(34) presença de convulsões (1)sim (2) não

(35) perda de consciência prolongada (1)sim (2) não

(36) síndrome coreoatetósica (1)sim (2) não

(37) fraqueza muscular (1)sim (2) não

(38) hemiparesia (1)sim (2) não

(39) anormalidades de pares cranianos (1)sim (2) não

(40) tremores (1)sim (2) não

(41) incoordenação (1)sim (2) não

ANEXO G**Protocolo de Avaliação Neurológica**

(42) 1º exame neurológico pré-operatório

(43) 1º avaliação do desenvolvimento Denver : _____

(44) 2º exame neurológico (pós-imediate)

(45) 2º avaliação do desenvolvimento Denver: _____

(46) 3º exame neurológico (3 meses)

**(47) 3º avaliação do desenvolvimento
Denver:** _____

(48) 4º exame neurológico (6 meses)

(49) 4º avaliação do desenvolvimento Denver: _____

(50) 5º exame neurológico (1 ano)

(60) 5º avaliação do desenvolvimento Denver:

**(61) Necessidade de exame complementar: EEG (1) ; TC crânio (2);
Ambos (3)(4) outro**

**(62) Exame complementar alterado EEG (1) ; TC crânio (2); Ambos (3)
(4) outro**

ANEXO H**Protocolo de avaliação das variáveis metabólicas e hemodinâmicas****Nome:****Registro:**

Lactato basal		Saturação venosa basal	
Lactato 1h		Saturação venosa 1h	
Lactato 2h		Saturação venosa 2h	
Lactato 3h		Saturação venosa 3h	
Lactato 6h		Saturação venosa 6h	
Lactato 9h		Saturação venosa 9h	
Lactato 12h		Saturação venosa 12h	
Lactato 16h		Saturação venosa 16h	
Lactato 18h		Saturação venosa 18h	
Lactato 24h		Saturação venosa 24h	
Lactato 48h		Saturação venosa 48h	

ANEXO I

PROTOCOLO ANESTÉSICO PARA LACTENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA COM EXTRA-CORPÓREA

A indução anestésica é feita com midazolan 100 a 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, fentanil 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, pancurônio 0,08 a 0,1 mg/Kg e, se necessário, tionembutol.

A manutenção da anestesia até a entrada em perfusão é realizada pela infusão contínua de midazolan e fentanil, nas seguintes doses respectivamente, 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ e 0,16 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$, após a entrada em perfusão as doses são diminuídas pela metade. Caso haja necessidade são feitos bolos de midazolan 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e fentanil 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.

Estão disponíveis as seguintes monitorizações durante o período de anestesia: eletrocardiograma contínuo com análise do seguimento ST, pressão arterial média invasiva, pressão venosa central, concentração de CO_2 expirado, saturação da hemoglobina por oxímetro de pulso, temperatura nasofaríngea e retal, saturação da hemoglobina venosa central, gasometrias seradas on-line e controle de diurese.

De acordo com a indicação cirúrgica se dispõe de monitorização de pressão de átrio esquerdo, bem como pressão de artéria pulmonar.

O pH não é corrigido pela temperatura.

O resfriamento é central de 1° C a cada 3 minutos e o re-aquecimento também.

ANEXO J

PROTOCOLO DE CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA

2.1 O Circuito

- 1) Canulação venosa:
 - a. a) usa-se cânula simples quando se faz período curto de circulação extra-corpórea para esfriamento e parada circulatória subjacente. Também se usa cânula única quando se fará “bypass parcial” com o coração batendo, para ampliação de via de saída de ventrículo direito ou valvulomia pulmonar, ou tubo valvulado.
 - b. Cânula dupla diretamente sobre as cavas e todos os demais casos
- 2) Canulação arterial: Feita na aorta próxima a inominada.
- 3) Tubos: utiliza-se tubos de cloreto de polivinil
- 4) Aspirador intra-cardíaco ou em átrio esquerdo. Normalmente o forme oval é utilizado para drenagem das cavidades esquerdas.
- 5) Oxigenador: usa-se o oxigenador de membrana com baixo volume de enchimento (priming)
- 6) Reservatório venoso: Lucchese-Braille permite volume de perfusão ao redor de 50 ml com segurança.
- 7) Oximetria “on-line”- utiliza-se o equipamento C DI-100-3M com sensor ótico na linha venosa montado com o circuito de perfusão
- 8) Alarmes: Dispositivos montados no circuito para detecção de variações no nível do oxigenador e bolhas

- 9) Cronômetros: Um total de três, um para medida do tempo de perfusão, outro para tempo de clampeamento e outro para tempo de cardioplegia.
- 10) O sistema de resfriamento-aquecimento permite esfriamento e aquecimento rápidos em gradiente entre a água do circuito e o paciente não maior do que 12 ° C.
- 11) Blender de oxigênio (SECHRIST) para oxigenador de membrana. O fluxo de gás em relação ao fluxo de sangue que passa no oxigenador varia de acordo com a temperatura em com FIO₂ obtido. Os fluxos são de 1:1 em normotermia ou reaquecimento e 0,5:1 no esfriamento e hipotermia
- 12) termômetros: Mede-se a temperatura do paciente (nasofaríngea, retal e periférica no dedo do pé) e do circuito (saída arterial do oxigenador, reservatório venoso e água circulante)

2.2 Protocolo de enchimento do circuito (priming)

Usa-se a hemodiluição, o hematócrito calculado para o final da perfusão não deve ficar inferior a 25%. O prime deve ser composto por sangue total, plasma fresco, heparina, cálcio, bicarbonato de sódio, manitol, albumina.

2.3 Fluxos

Em normotermia usa-se 120 ml/Kg de peso, com pressão variando de 30 a 50 mmHg. Já na hipotermia pode-se utilizar baixos fluxos 20 ml/Kg. A pressão de perfusão cerebral e a pressão arterial média são variáveis interdependentes durante o período de baixo fluxo pois estão inibidos os mecanismos de auto-regulação.

2.4 Cardioplegia

Uma solução de sangue retirado do filtro arterial ou da câmara arterial através de uma torneira dissolvido me solução de St. Thomas, com acréscimo de potássio é injetado diretamente com seringa, com baixa pressão na raiz aórtica. A infusão é feita na dose de 10ml/Kg.

ANEXO K

INDICAÇÕES CIRÚRGICAS SEGUNDO O DEFEITO CARDÍACO

Defeito do Septo Atrioventricular completo: (DSAV completo)

Cirurgia eletiva aos 6 meses, definitivamente antes de completar 1 ano de vida.

Pode ser necessária antes dos 6 meses dependendo do controle da insuficiência cardíaca.

Comunicação interventricular (CIV)

As CIVs podem evoluir para oclusão espontânea.

A indicação cirúrgica depende do tamanho, do grau de comprometimento hemodinâmico.

Se adequadamente restritiva e sem repercussão hemodinâmica significativa a conduta é expectante.

Se muito grande dependendo da repercussão hemodinâmica a cirurgia será eletiva no 1º ano de vida.

Drenagem venosa anômala pulmonar total (DVAPT)

Se infradiafragmática ou supradiafragmática obstrutiva: cirurgia na primeira semana de vida.

Se supradiafragmática sem obstrução pode-se realizar a cirurgia eletivamente a partir dos 4 meses. Se muita repercussão hemodinâmica a correção será mais precoce.

Truncus tipo I

Cirurgia no período neonatal

Comunicação interatrial com estenose valvar pulmonar

Dilatação da valva pulmonar com cateter balão dependendo do grau de estenose.

Oclusão eletiva da comunicação interatrial com Amplatzer dependendo do tipo de CIA. Se do tipo seio venoso a única opção é cirúrgica.

Tetralogia de Fallot (TOF)

Cirurgia eletiva para correção total se possível acima de 6 meses. Antes dependendo do grau de obstrução da via de saída de ventrículo direito, das crises de cianose, da saturação de oxigênio basal, o paciente poderá ser submetido a correção total ou derivação sistêmico-pulmonar conforme a anatomia. Geralmente a correção total se realiza a em crianças maiores de 4 meses que tenham obstrução importante ou crise de cianose. A saturação de hemoglobina basal menor do que 60% é indicação de cirurgia independente da idade.

Complexo de Shone

Obstrução de via de saída de ventrículo esquerdo (anel supra-valvar mitral), válvula mitral preservada, obstrução subvalvar aórtica, coarctação da aorta.

Correção da coarctação da aorta nos primeiros dias de vida.

Procedimento de Norwood conforme a morfologia do ventrículo esquerdo precocemente

Estenose aórtica com comunicação interventricular

Cirurgia eletiva a partir dos 6 meses.

Atresia pulmonar com comunicação interventricular

Depende da anatomia da artéria pulmonar e colaterais. Pode-se realizar derivação sistêmico-pulmonar e/ou unifocalização das colaterais.

Estenose pulmonar com comunicação interventricular

Cirurgia eletiva a partir dos 6 meses.

