

Cirurgia Cardíaca Pediátrica e o Cérebro

Luiz Fernando Canêo, Fábio B. Jatene

São Paulo, SP

As cardiopatias estão entre os defeitos congênitos mais comuns ao nascimento, ocorrendo em cerca de 7 em cada 1.000 nascidos vivos¹. É muito provável que esse número seja bem superior, se considerarmos que os pequenos defeitos do septo interatrial e a valva aórtica bicúspide acabam sendo diagnosticados mais tardiamente. Nesse caso, índices de 20 cardiopatas em cada 1.000 nascidos vivos, como sugerem alguns autores, são mais reais².

Cerca de 50% destes cardiopatas necessitam ser operados ainda no 1º ano de vida, muitos dos quais com a utilização de circulação extracorpórea (CEC), indispensável para a correção de defeitos intracardíacos, que mantém a perfusão dos vários órgãos, enquanto o coração parado é reparado¹.

Antes do aparecimento do CEC, a hipotermia profunda constituía-se em técnica de proteção ao cérebro, rins e demais órgãos à isquemia provocada pela parada, ainda que rápida, do coração. Com a CEC, a partir dos anos 50, a hipotermia deixou de ser o único fator de proteção à isquemia, pois era possível manter a perfusão orgânica independentemente dos batimentos cardíacos.

Com relação à realização da cirurgia, observou-se que os resultados obtidos em crianças muito pequenas era inferior aos de pacientes de maior idade e peso³. Isto era devido, em grande parte, às alterações provocadas pela CEC, mais sentidas nas crianças menores. Como opção passou-se a empregar a correção em dois ou mais estágios, sendo inicialmente realizado um procedimento paliativo, sem CEC (por exemplo, cirurgia de Blalock-Taussig, cerclagem da artéria pulmonar) e, mais tarde, aos 4 ou 5 anos de idade, a correção definitiva³. Somente nos anos 70, iniciaram-se os primeiros relatos clínicos com correção em um único estágio em crianças pequenas e de baixo peso^{4,5}.

A obtenção de melhores resultados foi observada através do tempo nas várias doenças. Serve como exemplo o tratamento da interrupção do arco aórtico, cuja mortalidade era de 80% nos anos 70, diminuindo para cerca de 10% em 1990, ou na dupla via de entrada do ventrículo esquerdo que apresentava mortalidade de 30% em 1985 e, atualmente, cerca de 5%^{6,7}.

Com a melhora dos resultados, passou-se a enfatizar mais a morbidade do procedimento, onde estão incluídas as seqüelas decorrentes da CEC nas crianças operadas⁸. Entre elas a lesão cerebral é uma complicação séria, e está relacionada a diversos fatores, tais como tipo de oxigenador utilizado, filtros arteriais, temperatura corpórea, utilização ou não da parada circulatória total, equilíbrio ácido-básico durante a hipotermia e outros. Acrescenta-se a isto o fato de que as lesões cardíacas, por si só estão associadas a um mal desenvolvimento cerebral e são responsáveis pelas lesões hipóxicas-isquêmicas induzidas, mesmo no cardiopata não operado.

A incidência dos vários graus de lesão cerebral, após a cirurgia cardíaca pediátrica, é de difícil avaliação pois depende muito da sensibilidade do método diagnóstico empregado, ocorrendo entre 1% a 25%⁸. Clinicamente a lesão do encéfalo pode se manifestar de algumas formas, mais comumente encontradas como convulsões, retardo mental, paralisia cerebral e distúrbios de fala e aprendizado.

Mecanismos de lesão cerebral

Alguns mecanismos relacionados à CEC são considerados potencialmente responsáveis pelo desenvolvimento de lesões cerebrais. Dentre eles estão a formação de microêmbolos, o fluxo sanguíneo de perfusão e alterações bioquímicas^{9,10}.

Quanto à presença de microêmbolos, tanto de origem gasosa, quanto por partículas de microagregados celulares durante a CEC, está bem documentada, e vários estudos têm demonstrado a importância da utilização de filtros arteriais na redução da ocorrência destas embolias¹¹. Os de origem gasosa ocorrem com maior frequência nos oxigenadores de bolhas pelo próprio mecanismo de oxigenação, além da sua ocorrência pela permanência de ar nas cavidades cardíacas, particularmente esquerdas, não devidamente eliminados após a correção cirúrgica da cardiopatia^{12,13}. A formação de microêmbolos sólidos, especialmente microagregados celulares, deve-se, basicamente, à agressão celular pelos componentes da CEC (como nos roletes arteriais, linhas de aspiração e oxigenadores) e pela ativação plaquetária, desencadeada pelo contato do sangue com as superfícies não endotelizadas do circuito extracorpóreo^{10,14}.

Com relação ao fluxo sanguíneo, devemos lembrar que, durante a CEC o organismo perde, temporariamente, a habilidade de regular o débito cardíaco, uma vez que o mesmo é determinado pela bomba propulsora da máquina de

perfusão. Embora o fluxo sanguíneo em condições normais seja cerca de 3 a 3,2 l/m²/min, o fluxo comumente utilizado durante a CEC é de 2,2 a 2,4 l/m²/min^{15,16}. São utilizados fluxos reduzidos pois acredita-se que fluxos maiores causariam maior grau de lesão aos elementos figurados do sangue. Na tentativa de diminuir os efeitos deletérios da hipotensão tecidual provocada por esses fluxos, a hipotermia tem importante papel, pois o consumo de O₂ tecidual diminui, progressivamente, com a diminuição da temperatura^{17,18}. Assim, fluxos de 1,6 l/m²/min em temperaturas corpóreas de 28°C ou de 1,2 l/m²/min a 20°C têm sido usados clinicamente com bastante segurança¹⁵. Na cirurgia cardíaca pediátrica, em algumas situações especiais e para facilitar a operação, a utilização temporária de fluxos bem mais reduzidos ou de parada circulatória total se faz necessária, provocando uma hipotensão tecidual ainda mais importante que pode ser mal tolerada pelo sistema nervoso central, causando, em alguns casos, lesão celular irreversível e morte do neurônio. Embora isso leve a isquemia global do cérebro, é interessante lembrar que nem sempre corresponderá a necrose celular homogênea, ou seja, existem no cérebro áreas mais suscetíveis que outras. Isso se deve à anatomia vascular cerebral, responsável pela formação de áreas com graus diferentes de irrigação e a certas alterações bioquímicas em resposta à isquemia. Dentre as alterações bioquímicas, o fenômeno chamado excitotoxicidade, onde um aumento de liberação de aminoácidos excitatórios causa a morte do neurônio, tem grande importância¹⁹⁻²¹. Esses aminoácidos são neurotransmissores pré-sinápticos, onde o aspartato e o glutamato atuam como os principais excitatórios e suas ações são mediadas por receptores específicos (N-metil-D-aspartato – NMDA; kainate – KA e o quisqualate – QA). Na isquemia, esses receptores podem ser excessivamente ativados, abrindo os canais de cálcio da membrana neuronal, levando a alterações do fluxo iônico, alterações bioquímicas intracelulares e morte celular¹⁹.

Isto tem desdobramentos, pois o número dos receptores NMDA e QA nas crianças é transitoriamente maior em algumas áreas do cérebro, especificamente no hipocampo, no giro denteado e, principalmente, no globo pálido que, quando lesado, provoca os movimentos coreatetóides encontrados na criança com lesão hipóxica-isquêmica^{22,23}.

Estratégias de proteção cerebral

Dentre as várias estratégias de proteção cerebral, durante a CEC, grande importância deve ser dada à hipotermia e às técnicas especiais de perfusão (hipotermia profunda com parada circulatória total e perfusão de baixo fluxo), assim como o controverso manuseio do equilíbrio ácido-base em baixas temperaturas.

Hipotermia - amplamente empregada como o principal fator de proteção à isquemia cerebral e o seu efeito

protetor deve-se, em parte, à redução do metabolismo, traduzida por diminuição do consumo de oxigênio²⁴. Isto pode ser determinado através da avaliação da atividade enzimática em diferentes temperaturas, como descrita por van't Hoff^{2,25}, cujo coeficiente prevê que uma redução de 20°C na temperatura corpórea prolonga o tempo de tolerância à anóxia do sistema nervoso central de 3 a 5min (a 37°C) para cerca de 25min (a 17°C). A hipotermia promove certas alterações no sistema nervoso, sendo que algumas agem protegendo-o durante a isquemia. Esses efeitos protetores foram melhor esclarecidos, mais recentemente, com a utilização da espectrometria por ressonância magnética (ERM) onde se observou aumento do estado energético basal, nesses casos, o que, parcialmente, pode explicar o aumento da tolerância do sistema nervoso central à isquemia^{26,27}. Outro efeito protetor observado foi o aumento do pH intracelular cerebral, de aproximadamente 7,0 para 7,32 com diminuição da temperatura de 37°C para 20°C^{27,28}. Lembrando que acidose é uma das causas mais importantes de lesão celular irreversível na isquemia, o aumento do pH intracelular prévio pode aumentar o tempo de tolerância à mesma. Por outro lado, algumas dessas alterações provocadas pela hipotermia podem abolir ou modificar certos mecanismos fisiológicos auto-regulatórios, acarretando lesão celular irreversível^{29,30}. Entre elas, podemos citar a denominada lesão da não-reperfusão que corresponde a uma lesão obstrutiva da microcirculação em diversas áreas do cérebro, dificultando a reperfusão desses locais, após o restabelecimento da circulação³¹. Estudando a lesão da não-reperfusão, em função da duração da isquemia ou anóxia, pH do perfusato e temperatura cerebral, observou-se que ela está associada à anóxia e não à isquemia, como sugerido anteriormente, pois pode ser reproduzida com sangue exposto somente ao nitrogênio, não oxigenado³². Outra importante alteração observada é a perda da auto-regulação do fluxo cerebral. Como se sabe, em condições de normotemia o fluxo cerebral é constante em uma ampla faixa de pressão de perfusão, devido a um mecanismo de auto-regulação da vasculatura cerebral, o que não é observado em hipotermia³³⁻³⁸. Estudando-se o fluxo cerebral através do *clearance* de xenônio, em crianças submetidas à CEC, em diferentes graus de hipotermia, observa-se associação linear entre o fluxo e a temperatura, ou seja, em hipotermia moderada (25 a 32°C) a auto-regulação está preservada, mas sob hipotermia profunda (18 a 22°C) a auto-regulação se perde^{34,35}. Assim, quando a taxa metabólica cerebral é calculada e comparada ao fluxo sanguíneo cerebral em diferentes temperaturas, observa-se um fluxo excessivo para as reais necessidades metabólicas, uma vez ausente o mecanismo de auto-regulação³⁹. Isso é conhecido como “perfusão de luxo” e aumenta a exposição do sistema nervoso central e alguns efeitos deletérios da CEC, como, por exemplo, as microembolias⁴⁰.

Quanto ao papel da glicose na hipotermia, concluiu-se que ela pode ser deletéria no período de parada circulatória, pois, durante a isquemia ocorrerá glicólise anaeróbica e, conseqüentemente, aumento de produção de lactato com diminuição do pH intracelular ⁴¹.

Em associação à hipotermia algumas drogas têm sido utilizadas, objetivando-se maior efeito neuroprotetor, com o barbitúrico ocupando posição de destaque. Entretanto, alguns aspectos são controversos, pois embora eles diminuam a atividade elétrica neuronal, controlando as convulsões, estudo recente, empregando a ERM, observou que animais tratados com barbitúricos inicial à parada circulatória total tem níveis energéticos significativamente menores que os animais não tratados, fato desfavorável e que questiona o real benefício do seu uso associado à hipotermia ⁴².

Hipotermia profunda com parada circulatória total (HPPCT) - tem sido empregada há mais de 20 anos, tanto em cardiopatia congênita simples ou complexa, em neonatos, lactentes, como também, em outras faixas etárias ⁴³⁻⁴⁹.

A utilização da HPPCT promove excelente exposição do coração, pois evita a presença das cânulas no campo operatório, desnecessárias durante o tempo de parada circulatória, facilitando o trabalho do cirurgião. Em cardiopatias com anomalias dos grandes vasos ou da anatomia das veias pulmonares sua utilização é tecnicamente indispensável.

A diminuição da temperatura corpórea do paciente pode ser obtida através do esfriamento tópico (com sacos de gelo e colchão térmico), centralmente (pelo esfriamento do sangue através do trocador de calor do oxigenador na CEC) ou pela associação de ambas as técnicas. A utilização exclusiva da CEC, no esfriamento global do organismo, não é o ideal, pois a mesma não promove a diminuição homogênea da temperatura, como pode ser observado na musculatura esquelética, que permanece relativamente mais aquecida que o restante do corpo ². Por outro lado, a utilização única do esfriamento tópico tem como desvantagens a sua duração (cerca de 90min em crianças de 6 a 8kg para uma temperatura retal inferior a 25°C), a dificuldade de manter uma perfusão adequada com a diminuição da temperatura e o risco de fibrilação ventricular abaixo dos 30°C ². A associação das duas técnicas de esfriamento tem-se mostrado ideal, sendo amplamente utilizada nos diversos serviços de cirurgia cardíaca pediátrica. Na HPPCT preconiza-se a utilização do esfriamento tópico até a temperatura de 32°C (temperatura retal) ser atingida, associando-se, então, o esfriamento central até cerca de 18°C, quando é feita a parada da perfusão (parada circulatória total) e drenagem da volemia para o oxigenador ¹⁶. Após a realização da correção da cardiopatia, retorna-se a perfusão de forma convencional, reaquecendo-se lentamente o paciente para cerca de 37°C.

O tempo gasto na fase de esfriamento e o tempo total de parada circulatória são de especial importância nos resultados obtidos com essa técnica, e muita controvérsia ainda existe ^{16,50}. Utilizando-se um tempo de esfriamento inferior a 20min, observou-se relação direta entre mal desenvolvimento intelectual após o procedimento e duração do mesmo ⁵¹. Tempo de parada circulatória total de até 30min, em hipotermia profunda, têm-se mostrado bastante seguro, não causando lesão estrutural ou funcional identificável no sistema nervoso central ^{18,52,53}. Resultados conflitantes têm sido relatados em tempos maiores de parada, entre 45 a 60min, dependendo da sensibilidade do método empregado ^{25,53,54}.

Distúrbios funcionais após HPPCT incluem a coreoatetose, que ocorre de 1 a 19% dos casos, aparecendo no 2º ao 6º dia de pós-operatório (PO) e as convulsões em 4 a 10%, no PO imediato e raramente observadas no adulto ⁵⁵⁻⁶⁴.

Vários estudos têm procurado relacionar a HPPCT com o desenvolvimento neuropsicomotor da criança após o evento, onde inúmeras variáveis (metodologia, grupo controle, diversidade dos tipos de cardiopatias, técnicas da CEC e outras) dificultam a análise com resultados controversos ⁶⁵⁻⁶⁹. Alguns estudos, comparando o desenvolvimento intelectual e motor das crianças operadas e de seus próprios irmãos, revelaram resultado pior nos testes realizados naquelas submetidas à HPPCT. Por outro lado, alguns trabalhos mostraram não haver diferença entre os dois grupos, incluindo estudos em que os pacientes testados no pré foram seus próprios controles no PO ^{66,68,70}.

Perfusão de baixo fluxo - maior interesse em métodos alternativos à HPPCT tem espaço na literatura mundial e a utilização de fluxos reduzidos de perfusão associados à hipotermia profunda com curtíssimos período de parada circulatória, técnica conhecida como perfusão de baixo fluxo (PBF), tem-se mostrado boa opção. O fato de diminuir o tempo de parada circulatória provavelmente permitirá melhor proteção ao cérebro, porém algumas dúvidas quanto à temperatura a atingir, ao manuseio do pH durante o período de hipotermia e ao fluxo ideal de perfusão não estão totalmente esclarecidas ^{71,72}. Fluxo de 50ml/kg/min tem sido proposto como o ideal, em temperatura de 21 a 25°C, embora estudos recentes utilizando ERM sugerem que fluxos de 10ml/kg/min são suficientes para manter os níveis de ATP dentro da normalidade, nesta faixa de temperatura ^{2,73,74}. Os estudos avaliando as repercussões neurológicas dessa técnica, mais especificamente, as complicações e o desenvolvimento neuropsicomotor têm demonstrado melhores resultados quando comparado à HPPCT ^{71,75-79}.

Um grande estudo comparativo entre HPPCT e PBF está sendo realizado no Children's Hospital de Boston, e os dados iniciais sugerem um melhor resultado com a

utilização da PBF quando se observam o número de convulsões, o tempo de recuperação elétrica cerebral e a liberação da fração cerebral da enzima creatinoquinase (CKBB) nos primeiros dias de PO^{76,77}. Esse estudo deve continuar por mais alguns anos, com a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor das crianças submetidas ao procedimento e, certamente, nos trará maiores informações quanto ao resultado tardio.

Manuseio do equilíbrio ácido-base na hipotermia

Muita controvérsia existe quanto ao melhor método de manuseio do equilíbrio ácido-base durante a CEC em condições de hipotermia^{80,81}. A 37°C, os valores de pH e pCO₂ normais são, respectivamente, 7,42 e 40mmHg. Quando uma amostra de sangue é resfriada anaerobicamente, a solubilidade de CO₂ aumenta, de tal forma que a pCO₂ medida diminui, mesmo com um CO₂ total constante. Sabendo-se que a pCO₂ é maior determinante do pH sanguíneo, é fácil entender que a queda da pCO₂ resultará num aumento do pH medido (alcalemia). Pode-se concluir, então, que a hipotermia acarretará em uma alcalemia relativa.

Existem duas formas de manusear esses parâmetros durante a CEC em hipotermia: o *ph-stat* e o *alpha-stat*^{81,82}.

ph-stat - consiste na tentativa de manter o pH sanguíneo em 7,42 e o pCO₂ em 40mmHg qualquer que seja a temperatura do paciente. Quando colhemos uma amostra de sangue, a temperatura do paciente é anotada e enviada ao analisador, que aquece essa amostra automaticamente para 37°C antes de fazer a leitura. O pH e o pCO₂ medidos nessa amostra são, portanto, valores a 37°C. Para obtenção desses dados na temperatura real do paciente, é necessária sua correção através de uma tabela que relacione o pCO₂ com a temperatura. Como vimos, a baixa temperatura aumenta a difusibilidade do CO₂, no sangue, tornando o pH mais alcalino e o pCO₂ medido menor. Para fazer a correção do pCO₂, na fase de resfriamento da CEC, é necessário a adição de CO₂ ao sangue quando se utiliza oxigenadores de bolhas, ou diminuição do fluxo da mistura O₂-ar comprimido, no oxigenador de membrana.

alpha-stat - nesse método procura-se manter os valores de pCO₂ em torno de 40mmHg e pH de 7,42 na amostra medida a 37°C e não corrigida à temperatura do paciente. De tal forma que, com a utilização do *alpha-stat*, trabalha-se com níveis de CO₂ mais baixos, se comparados com outro método.

O *ph-stat* resulta em relativa acidemia que induz a vasodilatação cerebral, promovendo aumento do fluxo sanguíneo^{37,83}. Por outro lado, o aumento excessivo do fluxo está associado à maior risco de microembolização, como visto anteriormente³⁷.

A utilização do *alpha-stat* resultará numa diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e desvio da curva

de oxihemoglobina para a esquerda^{37,82}. Em regimes de baixa pressão de perfusão, baixo fluxo e baixas temperaturas, a perfusão cerebral no método *alpha-stat* pode ser inadequada às necessidades metabólicas do paciente e, talvez, não permita um esfriamento homogêneo do encéfalo antes da parada circulatória.

Estudos em porcos recém-natos submetidos a HPCCT, utilizando ERM, observou-se que com a utilização do método *ph-stat*, o fluxo sanguíneo cerebral era maior que com a utilização do *alpha-stat*⁸⁴. Os níveis de ATP cerebral e intracelular retornaram aos iniciais, após o início da reperfusão, mais precocemente no grupo onde utilizou-se o método *ph-stat*. O pH intracelular tornou-se mais ácido durante a reperfusão e o conteúdo de água cerebral foi maior no grupo onde utilizou-se o método *alpha-stat*.

Na avaliação da criança submetida a parada circulatória total, utilizando-se as escalas de Bayley e McCarthy⁸⁵, tensões menores de CO₂, (*alpha-stat*) durante o período de esfriamento da CEC estão relacionados com pior desenvolvimento intelectual e motor. Essa relação mantém-se altamente significativa quando outras variáveis sócio-demográficas, e intra-operatórias (tempo de esfriamento), tempo total de perfusão, tempo de parada) são controladas. Esses resultados sugerem que o *ph-stat*, quando comparado ao *alpha-stat*, oferece uma recuperação da função cerebral mais precocemente, após a HPPT. Isto se deve possivelmente, ao maior fluxo cerebral observado nas áreas subcorticais, melhor liberação de O₂ e redução das lesões de reperfusão proporcionadas por esse método.

Em nosso meio, pouco se tem discutido sobre o assunto, com a maioria dos serviços corrigindo a gasometria para a temperatura do paciente, porém sem a utilização de CO₂ no oxigenador nos que ainda utilizam oxigenadores de bolhas. Em nosso serviço, o *alpha-stat* foi proposto como o método de eleição no manuseio do equilíbrio ácido-base, recentemente, e poucos dados temos para avaliação da eficiência de tal método.

Perspectivas

Estudos mais recentes têm procurado alternativas de proteção cerebral, quer seja através da utilização de drogas antagonistas dos receptores do glutamato, como da perfusão cerebral intermitente com soluções eletrolíticas específicas, chamada de cerebroplegia, com resultados animadores, encorajando sua utilização clinicamente^{75,86-91}.

Como vimos, a excitotoxicidade pode levar a morte neuronal com o glutamato e o seu receptor específico, o NMDA, diretamente relacionados com tal mecanismo de lesão. Dada a importância dos receptores NMDA nesse tipo de lesão, uma estratégia para prevenir ou diminuir a sua ocorrência, é o bloqueio farmacológico dos mesmos, seja por um antagonista competitivo, por

exemplo, o CPP ou o CGS-19755, ou por um antagonista não competitivo, o MK-801^{75,86,87,89,90}. Uma vez que esse mecanismo de lesão não acarreta destruição imediata da célula e sim uma degeneração progressiva em 2 a 7 dias, é possível o início do tratamento horas após o insulto isquêmico⁹¹. Estudos experimentais têm demonstrado que o MK-801 reduz a perda neuronal com melhora da função neurológica nos animais tratados previamente a um insulto isquêmico, quando comparado ao grupo não tratado⁷⁵. Mais recentemente, a utilização do NBQX, um antagonista específico do receptor QA (quisqualate), mostrou efeito neuroprotetor mais eficiente que o MK-801^{87,90}.

Outro método descrito é a chamada cerebroplegia, que consiste na utilização de soluções cristalóides, infundidas anterogradamente pela artéria carótida, ou retrogradamente pela veia jugular, de forma intermitente, ou com associação do MK-801 à solução cristalóide original, como proposto recentemente^{88,92}. Estudo com ovelhas, utilizando a ERM e a cerebroplegia, demonstrou haver uma preservação dos fosfatos de alta energia durante um período de 2h de parada circulatória total em hipotermia de 15°C, ou seja, aproximadamente, o dobro do tempo observado com a hipotermia⁸⁸. Por outro lado, os resultados obtidos com a utilização da cerebroplegia retrógrada e com a solução cristalóide acrescida do MK-801 mostraram-se menos eficientes⁹¹. Maiores estudos, experimentais ou clínicos, deverão definir melhor a importância desses métodos.

Conclusão

O aparecimento de novos métodos de investigação vem possibilitando melhor entendimento dos mecanismos da lesão isquêmica associada a cirurgia cardíaca pediátrica e, conseqüentemente, novas e melhores soluções estão sendo propostas.

A utilização dos avanços obtidos experimentalmente e a aplicação dos novos conceitos observados clinicamente, devem propiciar a cada criança operada a chance de um desenvolvimento neuromotor e intelectual pleno, permitindo que a mesma venha a ter uma vida muito semelhante a da não operada.

Referências

1. Benson DW - Changing profile of congenital heart disease. *Pediatrics* 1989; 83: 790-1.
2. Jonas RA - Problems of deep hypothermic circulatory arrest low flow perfusion. With particular referent to paediatric population. In: Smith P, Taylor K, eds - *Cardiac Surgery and the Brain*. 1st ed - Great Britain, Hodder Stoughton 1993; 95: 107.
3. Jucá R - Tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas no primeiro ano de vida. *Ceará Médico* 1982; 4: 37-9.
4. Castaneda AR, Lamberti J, Sade RM, Williams RG, Nadas AS - Open-heart surgery during the first three months of life. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1974; 68: 719-29.
5. Barrat-Boyes BG, Simpson MM, Neutze JM - Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia. *Circulation* 1970; 62(suppl III): 73.
6. Sell JE, Jonas RA, Mayer JE, Kirklín JW, Castaneda AR - The results of a surgical program for interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1988; 96: 864-77.
7. Mayer JE, Bridges ND, Lock JE, Hanley FL, Jonas RA, Castaneda AR - Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operation in patients with single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1992; 103: 444-52.
8. Ferry PC - Neurologic sequelae of open heart surgery in children. An "irritating question". *Am J Dis Child* 1990; 144: 369-73.
9. Greeley WJ, Ungerleider RM - Assessing the effect of cardiopulmonary bypass on the brain. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 417-9.
10. Utley JR - Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Cardiac Surg* 1990; 5: 177-89.
11. Edmunds LH, Williams W - Microemboli and the use of the filters during cardiopulmonary bypass. In: Utley JR, ed - *Pathophysiology and Techniques of Cardiopulmonary Bypass*. (vol II) 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1983; 101-14.
12. Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, Jagoe JR, Wootton R, Taylor KM - Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1990; 99: 61-9.
13. Utley JR, Stephens DB - Air embolus during cardiopulmonary bypass. In: Utley JR, ed - *Pathophysiology and Techniques of Cardiopulmonary Bypass* (vol II). 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1983; 78-100.
14. Greeley WJ, Bushman G, Kong D - Effects of cardiopulmonary bypass on eicosanoid metabolism during pediatric cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1988; 95: 842-9.
15. Taylor KM - Cardiac surgery and the brain. In: Smith PL, Taylor KM, eds - *Cardiac Surgery and the Brain*. 1st ed. Great Britain. Hodder and Stoughton 1993; 1-14.
16. Kirklín JW, Barrat-Boyes BG - Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. In: *Cardiac Surgery*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone 1993; 62-127.
17. Belzer FO, Southard JH - Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-6.
18. Kramer RS, Sanders AP, Lesage AM, Woodhall B, Sealy WC - The effect of profound hypothermia on preservation of cerebral ATP content during circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1968; 56: 699-709.
19. Seisjo BK - Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988; 16: 954-63.
20. Meldrum B - Excitatory amino acids and anoxic/ischaemic brain damage. *Trends Neurosci* 1985; 47.
21. Olney JW, Ho OL, Rhee V - Cytotoxic effects of acidic and sulphur containing amino acids on infant mouse central nervous system. *Exp Brain Res* 1971; 14: 61-76.
22. Tremblay E, Roisin MP, Represa A, Charriat-Marlangue C, Ben-Ari Y - Transient increased density of NMDA binding sites in developing rat hippocampus. *Brain Res* 1988; 461: 393-6.
23. Greenamyre JT, Penney JB, Young AB, Hudson C, Silverstein FS, Johnston MV - Evidence for transient perinatal glutamatergic innervation of globus pallidus. *J Neurosci* 1987; 7:1022-30.
24. Michenfelder JD, Theye RA - Hypothermia: Effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology* 1968; 29: 1107.
25. Fessaltidis ITH, Thomas L, Shore F - Brain damage after profoundly hypothermic circulatory arrest: Correlations between neurophysiologic and neuropathologic findings: An experimental study in vertebrates. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1993; 106: 32-41.
26. Swain JA, Robbins RG, Balaban RS, McDonald TJ, Schneider B, Groom RC - The effect of cardiopulmonary bypass on brain and heart metabolism. A P-31 NMR study. *Magn Reson Med* 1990; 15: 446-55.
27. Swain JA, McDonald TJ, Balaban RS, Robbins RG - Metabolism of the heart and brain during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 105-9.
28. Swain JA, McDonald TJ, Robbins RG, Balaban RS - Relationship of cerebral and myocardial intracellular pH blood during hypothermia. *Am J Physiol* 1991; 260: H1640-4.
29. Norwood WI, Norwood CR, Ingwall JS, Castaneda AR, Fossell ET - Hypothermic circulatory arrest 31-phosphorus nuclear magnetic resonance of isolated perfused neonatal rat brain. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1979; 78: 823-30.
30. Croughwell N, Smith LR, Quill T - The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1992; 103: 549-54.
31. Ames A, Wright RL, Kowada M, Thurston AB, Majno G - Cerebral ischemia and the no reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-47.
32. Norwood WI, Norwood CR, Castaneda AR - Cerebral anoxia: Effect of deep hypothermia and pH. *Surgery* 1979; 86: 203-9.

33. Hillie SC, Burrows FA, Bissonette B, Taylor RH - Cerebral hemodynamics in neonates and infants undergoing cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest: assessment by transcranial Doppler sonography. *Anesth Analg* 1991; 72: 842-9.
34. Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH - Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants and children. *Circulation* 1989; 80(suppl I): 1209-15.
35. Greeley WJ, Ungerleider RM, Smith LR, Reves JG - The effects of deep hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1989; 97: 737-45.
36. Taylor RH, Burrows FA, Bissonette B - Cerebral pressure-flow velocity relationship during hypothermic cardiopulmonary bypass in neonates and infants. *Anesth Analg* 1992; 74: 636-42.
37. Burrows FA, Bissonette B - Cerebral blood flow velocity patterns during cardiac surgery utilizing profound hypothermia with low-flow cardiopulmonary bypass or circulatory arrest in neonates and infants. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1-10.
38. Bujs J, Van Bel F, Nandorf A, Hardjowijono R, Stejnen T, Ottenkamp J - Cerebral blood flow pattern and autoregulation during open-heart surgery in infants and young children: A transcranial Doppler ultrasound study. *Crit Care Med* 1992; 20: 771-7.
39. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM - The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1991; 101: 783-94.
40. Henriksen L - Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans: a study of the cerebral blood flow response to changes in CO₂, O₂, and blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 366-78.
41. Anderson RV, Siegman MG, Balaban RS, Ceckler T, Swain JA - Hyperglycemia exacerbates cerebral intracellular acidosis during hypothermic circulatory arrest and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1126-30.
42. Siegman MG, Anderson RV, Balaban RS, Ceckler T, Clark RE, Swain JA - Barbiturates impair cerebral metabolism during hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1131-6.
43. Moraes CR, Rodrigues JV, Coelho TCB, Santos CL, Mendonça E - Correção cirúrgica de cardiopatia congênitas em crianças de baixo peso com hipotermia profunda. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 97-101.
44. Nesralla IA, Prates PR, Lucchese FA, Kalil RA - Emprego de hipotermia profunda e parada circulatória na correção cirúrgica de defeitos cardíacos complexos em crianças de baixo peso. *Arq Bras Cardiol* 1975; 28: 121.
45. Ribeiro NAM, Pereira E, Soares J, Dias TCC - Correção da transposição dos grandes vasos pela técnica de Jatene. *Arq Bras Cardiol* 1977; 30: 150.
46. Paulista PP, Souza LCB, Galantier M, Armoni AS, Abdulmassih Neto C, Caputo A - Resultados em cirurgia de crianças abaixo de 10kg com utilização de hipotermia profunda. 100 casos. *Arq Bras Cardiol* 1977; 30: 182.
47. Meier M, Aldrovando J, Elias D, Wanderley J, Fagundes M, Rodrigues N - Tratamento cirúrgico da tetralogia de Fallot em crianças com peso corporal abaixo de 10kg. *Arq Bras Cardiol* 1979; 32: 2.
48. Vargas H, Marcial MB, Verginelli G, Atik E, Foronda A, Ebaid M - Correção da comunicação interventricular em lactentes menores de 12 meses. *Arq Bras Cardiol* 1979; 32: 20.
49. Loures DRR, Rossi PR, Krichenko A, Ferreira M, Seeg-Mueller EF, Ribeiro EJ - Hipotermia profunda com parada circulatória total na infância. *Arq Bras Cardiol* 1984; 43: 70.
50. Foster JMT, Burrows FA, Bissonette B - Does the brain cool evenly during hypothermic cardiopulmonary bypass? *Can J Anaesth* 1993; 5(suppl): A67.
51. Bellinger DC, Wernovsky G, Rappaport LA et al - Cognitive development following repair as neonates of transposition of the great arteries using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics* 1991; 87: 701-7.
52. Fisk G, Wright J, Hicks R - The influence of duration of circulatory arrest at 20°C on cerebral changes. *Anaesth Intens Care* 1976; 4: 126-34.
53. Treasure T, Naftel DC, Conger KA, Garcia JH, Kirklin JW, Blackstone EH - The effect of hypothermic circulatory arrest time on cerebral function, morphology, and biochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1983; 86: 761-70.
54. Molina JE, Einzig S, Mastro AR et al - Brain damage in profound hypothermia: perfusion versus circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1984; 87: 596-604.
55. Wong P - Factors associated with choreoathetosis after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Circulation* 1992; 86(suppl II): 118-26.
56. Robinson RO, Samuels M, Pohl KRE - Choreic syndrome after cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1466-9.
57. Wical BS, Tomasi LG - A distinctive neurologic syndrome after induced profound hypothermia. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 202-5.
58. Chaves E, Scaltsas-Persson L - Severe choreoathetosis (CA) following congenital heart disease (CHD) surgery. *Neurology* 1988; 38: 284.
59. DeLeon S, Ilbawi M, Arcilla R et al - Choreoathetosis after deep hypothermia without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 714-19.
60. Bergouignan M, Fontan F, Traieux M, Julien J - Syndromes choreiformes de l'enfant au decours d'interventions cardio-chirurgicales sous hypothermie profonde. *Rev Neurol* 1961; 105: 48-60.
61. Brunberg JA, Doty DB, Reilly EL - Choreoathetosis in infants following cardiac surgery with deep hypothermia and circulatory arrest. *J Pediatr* 1974; 84: 232-5.
62. Brunberg JA, Reilly EL, Doty DB - Central nervous system consequences in infants of cardiac surgery with deep hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 1974; 49(suppl II): 60-8.
63. Wong P, Barlow CF, Hickey PR, Jonas RA, Castaneda AR - Factors associated with choreoathetosis after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Circulation* 1982; 86(suppl II): 118-26.
64. Ehyai A, Fenichel GM, Bender HW - Incidence and prognosis of seizures in infants after surgery with profound hypothermia and circulatory arrest. *JAMA* 1984; 252: 3165-7.
65. Wright J, Hicks R, Newman D - Deep hypothermic arrest: observations on later development in children. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1979; 77: 466-9.
66. Wells F, Coghill S, Caplan H, Lincoln C - Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1983; 86: 823-31.
67. Clarkson PM, MacArthur BA, Barrat-Boyes BG, Whitlock RM, Neutze JM - Development progress following cardiac surgery in infancy using profound hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 1980; 62: 855-61.
68. Dickinson D, Sambrooks J - Intellectual performance in children after circulatory arrest with profound hypothermia in infancy. *Arch Dis Child* 1979; 54: 1-6.
69. Blackwood M, Haka-Ikse K, Steward D - Development outcome in children undergoing surgery with profound hypothermia. *Anaesthesiology* 1986; 65: 437-40.
70. Stevenson J, Stone E, Dillard D, Morgan B - Intellectual development of children subject to prolonged circulatory arrest during hypothermic open heart surgery infancy. *Circulation* 1974; 49,50(suppl II): 54-9.
71. Rebeyka IM, Coles JG, Wilson GJ et al - The effect of low-flow cardiopulmonary on cerebral function: an experimental and clinical study. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 391-6.
72. Miyamoto K, Kawashima Y, Matsuda H, Okuda A, Maeda S, Hirose H - Optimal perfusion flow rate for the brain during deep hypothermic cardiopulmonary bypass at 20°C. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1986; 92: 1065-70.
73. Swain JA, McDonald Jr TJ, Griffith PK, Balaban RS, Clark RE, Ceckler T - Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1991; 102: 103-14.
74. Kawata H, Fackler JC, Aoki M et al - Recovery of cerebral blood flow and energy state in piglets after hypothermic circulatory arrest versus recovery after low-flow bypass. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1993; 106: 671-85.
75. Gill R, Foster AC, Woodruff GN - Systemic administration of MK-801 protects against ischemia-induced hippocampus neurodegeneration in the gerbil. *J Neurosci* 1987; 7: 3343-9.
76. Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G - A comparison of perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med* 1993; 329: 1057-64.
77. Jonas RA, Wernovsky G, Ware J - The Boston circulatory arrest study: perioperative neurologic outcome after the arterial switch operation. *Circulation* 1992; 86: 1360.
78. Rossi P, Ekroth R, Thompson RJ - No flow or low flow? A study of the ischaemic marker creatine kinase BB after deep hypothermic procedures. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1989; 98: 193-9.
79. Reimer H, Burrows FA, Bissonette B - Cerebral metabolism during low flow cardiopulmonary and profound hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiology* 1992; 77: A1135.
80. Piccioni MM, Auler Jr JOC - Equilíbrio ácido-base durante hipotermia. *Rev Bras Anest* 1992; 42: 297-302.
81. Nevin M - Blood gas management. In: Smith P, Taylor K, eds - *Cardiac Surgery of the Brain*. 1st ed. Great Britain, Hodder and Stoughton 1993; 197-214.
82. Swan JA - The importance of acid-base management for cardiac cerebral preservation during open heart operations. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 391-414.
83. Murkin J, Farrar JW, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G - Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of PaCO₂. *Anesth Analg* 1987; 66: 825-32.
84. Aoki M, Nomura F, Stromski ME - Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1093-1103.
85. Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA et al - Relation of pH strategy and developmental outcome after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1993; 106: 362-8.
86. Meldrum B - Protection against ischemic damage by drugs acting on excitatory

-
- neurotransmission. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 2: 27-57.
87. Aoki M, Nomura F, Stromski ME et al - Effects of MK-801 and NBQX on acute recovery of piglet cerebral metabolism after hypothermic circulatory arrest. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993 (in press).
88. Robbins RG, Balaban RS, Swain JA - Intermittent hypothermic assanguinous cerebral perfusion (cerebroplegia) protects the brain during prolonged circulatory arrest. A phosphorus 31 NMR study. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1990; 99: 878-84.
89. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV - Neuroprotective effects of MK-801, TCP, PCP and CCP against N-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity in an in vivo perinatal rat model. *Brain Res* 1989; 490:33-40.
90. Sheardown MJ, Nielsen EO, Hansen AJ, Jacobsen P, Honore T - 2,3 dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo (F) quinoxaline: a neuroprotectant for cerebral ischemia. *Science* 1990; 247: 571-4.
91. Corbett D, Evans S - The use of glutamate receptor antagonist. In: Smith P, Taylor K, eds _ *Cardiac Surgery and the Brain*. 1st ed. Great Britain, Hodder and Stoughton 1993; 234-44.
92. Crittenden MD, Roberts CS, Rosa L et al - Brain protection during circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 942-7.
-