

# Neurodesenvolvimento na tetralogia de fallot e sua relação com outras cardiopatias congênitas: uma revisão narrativa

## Neurodevelopment in tetralogy of fallot and its relationship with other congenital heart diseases: a narrative review

Mariana Póvoa-Corrêa<sup>1,2,3</sup>, Adriana Innocenzi<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Médicas - Macaé - Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>3</sup>Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, Departamento Científico de Cardiologia Pediátrica - Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>4</sup>Instituto Nacional de Cardiologia, Cardiologia Radiológica - Rio de Janeiro, Brasil.

### Palavras-chave:

Tetralogia de Fallot. Cardiopatia congênita. Desordens do neurodesenvolvimento. Neuropsiquiatria. Neuropsicologia. Doenças genéticas.

### Keywords:

Tetralogy of Fallot. Congenital heart disease. Neurodevelopmental disorders. Neuropsychiatry. Neuropsychology. Genetic diseases.

### Resumo

Conforme aumenta a sobrevivência de pacientes com tetralogia de Fallot, observam-se alterações profundas no neurodesenvolvimento dessas crianças e adolescentes. O objetivo desta revisão narrativa é lançar um olhar abrangente sobre este tema, buscando compreender a relação íntima entre cérebro e coração nos pacientes com tetralogia de Fallot. Alterações do funcionamento neurológico ocorrem de forma frequente neste grupo de cardiopatia. Observam-se diversas disfunções, como alterações da função executiva, processamento de fala e linguagem, processamento visuoespacial, cognição social, entre outras. Achados de ressonância magnética cerebral não foram sistematicamente correlacionados com essas disfunções, mas métodos avançados de ressonância parecem ser promissores. Ainda assim, é necessário compreender melhor os fatores preditivos das alterações do neurodesenvolvimento. No que tange aos transtornos neuropsiquiátricos, diversos estudos apontaram maior ocorrência de alterações psiquiátricas de uma maneira geral, com especial atenção para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Fatores genéticos parecem ter influência significativa nessas alterações, embora a natureza multifatorial seja marcante. Vale ressaltar que achados sugestivos de alterações do desenvolvimento cerebral do feto vêm reforçando a importância de fatores genéticos, mas sem limitar a eles. Alterações hemodinâmicas que submetem o cérebro à maior hipoxemia intraútero parecem ter papel relevante nas alterações encontradas. Alterações do neurodesenvolvimento são, portanto, um cenário desafiador para todos os envolvidos com os cuidados de pacientes com tetralogia de Fallot. Compreender essa complexa relação pode trazer benefícios futuros no desenvolvimento de tratamentos que busquem melhor resultado neuropsiquiátrico no longo prazo.

### Abstract

As the survival of patients with tetralogy of Fallot increases, profound changes in the neurodevelopment of these children and adolescents have been observed. This narrative review aims to provide a comprehensive overview of this topic, seeking to understand the intimate relationship between the brain and heart in patients with tetralogy of Fallot. Neurological dysfunctions frequently occur in this group of heart disease patients. Various dysfunctions are observed, such as alterations in executive function, speech and language processing, visuospatial processing, social and cognition, among others. Brain MRI findings have not been systematically correlated with these dysfunctions, but advanced MRI methods seem promising. Nevertheless, a better understanding of predictive factors for neurodevelopmental changes needs to be further explored. Regarding neuropsychiatric disorders, several studies have pointed to a higher occurrence of psychiatric alterations in general, with special attention to attention deficit hyperactivity disorder. Genetic factors have a significant influence on these alterations, although the multifactorial nature appears prominent. It is worth noting that findings suggestive of fetal brain development alterations reinforce the importance of genetic factors, but without limiting them. Hemodynamic changes that subject the brain to more significant intrauterine hypoxemia seem to play a relevant role in the observed alterations. Neurodevelopmental changes are, therefore, a challenging scenario for all those involved in the care of patients with tetralogy of Fallot. Understanding this complex relationship may bring future benefits in developing treatments aimed at achieving better long-term neuropsychiatric outcomes.

## Introdução

Nas últimas décadas, o avanço das tecnologias de saúde vem permitindo uma melhoria na sobrevivência de pacientes com cardiopatias congênitas (CC) em todo mundo.<sup>1</sup> Considerando dados de 2019, estima-se que globalmente existam cerca de 13,3 milhões de pessoas que vivam com CC, incluindo crianças e adultos.<sup>2</sup>

Atualmente, considerando os dados mundiais, já há mais adultos convivendo com CC do que crianças, e a diferença continua a aumentar cerca de 5% a cada ano.<sup>3</sup> Isto se deve a redução importante na mortalidade por CC no mundo todo, destacando-se aqui a redução de cerca de 80% de mortalidade no Brasil e na China entre 1990 e 2019.<sup>3</sup> Isto leva necessariamente ao aumento do número de anos vivendo com incapacidade gerados pela cardiopatia congênita, sendo especialmente relevantes as alterações de sensorio, déficit intelectuais e dificuldades de aprendizado.<sup>1</sup>

Nesse contexto epidemiológico, a tetralogia de Fallot (TOF) é a cardiopatia congênita cianótica mais frequente, correspondendo a cerca de 7 a 10% de todas as CC.<sup>4</sup> O advento da correção cirúrgica da TOF teve impacto significativo na longevidade desses pacientes, alcançando hoje mais de 90% de sobrevivência após 25 anos da correção cirúrgica.<sup>4</sup> O aumento da longevidade, contudo, foi acompanhado dos impactos que fatores perioperatórios e cuidados pré-cirúrgicos tiveram no neurodesenvolvimento desses pacientes.<sup>4,5</sup> Anormalidades de perfusão cerebral que ocorrem durante o suporte cardiopulmonar intraoperatório podem causar lesão neurológica, e pesquisas extensas foram realizadas sobre o impacto do tratamento perioperatório nos resultados do neurodesenvolvimento.<sup>6</sup>

Assim, esta revisão narrativa pretende ampliar a visão sobre o neurodesenvolvimento de pacientes com TOF, buscando compreender os fatores que podem determinar seu prognóstico. A compreensão mais aprofundada deste tema permitirá que os médicos envolvidos nos cuidados desses pacientes compreendam melhor esse problema, influenciando, assim, a capacidade de diagnóstico e reabilitação precoce dessa população.

## Alterações da função neurológica

Alterações motoras e cognitivas são achados comuns em pacientes com CC, sendo alterações muito bem estabelecidas para doenças como transposição

de grandes artérias (TGA) e cardiopatias com fisiologia de ventrículo único.<sup>5</sup> Compreender o impacto da TOF na função neurológica passou a ser, portanto, objetivo de diversos estudos.

Em 2006, um estudo prospectivo avaliou a função neurológica de crianças entre 5 e 10 anos de idade submetidas a cirurgia para correção de TOF ou de comunicação interventricular (CIV) indicada por insuficiência cardíaca.<sup>7</sup> Redução do coeficiente de inteligência (QI), aquisição de linguagem e dificuldade de aprendizado foram identificados em ambos os grupos.<sup>7</sup> Contudo, foi observado que a hipoxemia dos pacientes com TOF tinha impacto maior que a insuficiência cardíaca dos pacientes com CIV no aparecimento de danos neurológicos na idade escolar, sobretudo alterações motoras.<sup>7</sup>

Já em 2008, Hövels-Gürich et al.<sup>8</sup> também compararam pacientes operados por TOF e CIV, agora com foco específico na linguagem. Apesar de a história pregressa de alteração de fala e linguagem serem semelhantes em ambos os grupos, pacientes com TOF performaram pior nas avaliações neuropsicológicas específicas para disfunção de fala e linguagem.<sup>8</sup> Esses resultados corroboram os achados prévios, que demonstraram que a hipoxemia tem impacto maior que a insuficiência cardíaca nas alterações do neurodesenvolvimento de pacientes com CC.<sup>7-9</sup>

Este estudo identificou, ainda, que o tempo prolongado de circulação extracorpórea estava relacionado a piores resultados na fala e linguagem.<sup>8</sup> Isto sugere que, além da hipoxemia, fatores perioperatórios parecem ter relação com danos ao neurodesenvolvimento. Bellinger et al.<sup>10</sup> avaliaram adolescentes com TOF, relacionando resultados dos testes neurológicos, imagens de ressonância magnética (RM) e características do perioperatório. Observou-se, então, pior performance dos adolescentes operados por TOF em relação a coeficiente de inteligência, teste de desempenho acadêmico, avaliação de memória, função executiva, habilidades visuoespaciais, atenção e cognição social.<sup>10</sup> É válido ressaltar que se observou, ainda, uma aparente relação “dose-dependente” com complicações cirúrgicas neste estudo.<sup>10</sup>

No entanto, Bellinger et al.<sup>10</sup> não conseguiram demonstrar correlação entre os achados dos testes neuropsicológicos e alterações encontradas na RM de pacientes operados por TOF. Possivelmente, a heterogeneidade dos participantes do estudo pode ter impactado nessa ausência de correlação. Ainda assim,

considerando uma análise categórica de presença de qualquer anormalidade, pacientes com TOF apresentaram quase cinco vezes mais anormalidades na RM do que os controles de referência utilizadas neste estudo.<sup>10</sup>

Por outro lado, métodos avançados de RM cerebral parecem ser uma boa ferramenta para compreender melhor a relação entre desenvolvimento cerebral e TOF.<sup>11</sup> Uma metodologia que avalia o padrão de sulcos cerebrais apresentou correlação entre anormalidade nos padrões de sulcos do hemisfério direito de pacientes com TOF e resultados piores na função executiva avaliada nos testes neuropsicológicos.<sup>11</sup>

É interessante notar que, em pacientes com ventrículo único, foram identificadas, na verdade, alterações nos padrões de sulcos do hemisfério esquerdo.<sup>12</sup> Isto mostra que fatores genéticos e hemodinâmicos possam estar relacionados a essa diferença nos padrões encontrados.<sup>13</sup> Além disso, com esta metodologia de padrões de sulcos cerebrais, pode-se inferir que essas anormalidades possivelmente ocorrem nos primeiros dois trimestres da formação fetal, levantando a hipótese de fatores genéticos serem, pelo menos parcialmente, responsáveis por tais alterações.<sup>11,12</sup>

Os estudos envolvendo pacientes com TOF muitas vezes não incluem diferenciação de pacientes com e sem síndrome genética.<sup>4</sup> No estudo de Bellinger et al.,<sup>10</sup> observou-se em análise de subgrupos que há pior performance da função neurológica em pacientes com TOF associada com síndromes genéticas. Contudo, curiosamente, não se identificou diferença significativa nas RM cerebrais desses pacientes ao comparar TOF com e sem síndrome.<sup>10</sup> Isto reforça a hipótese de fatores genéticos ainda não identificados estarem relacionados a essas alterações funcionais.

Ainda assim, uma origem multicausal é muito provavelmente o melhor modelo para explicar a diversidade de alterações neurológicas encontradas (Quadro 1), incluindo até mesmo o impacto negativo que fatores socioeconômicos exercem no neurodesenvolvimento desses pacientes.<sup>14</sup> Considerando esses possíveis preditores, um estudo excluiu pacientes com síndromes genéticas previamente conhecidas (embora sem realizar testagem genética completa da totalidade da amostra) e utilizou irmãos de pacientes com TOF e TGA como controles, possibilitando um balanceamento entre os grupos em relação aos fatores socioeconômicos e culturais.<sup>15</sup> Ainda assim, encontrou-se não só um coeficiente de inteligência mais baixo que a média da amostra controle, como também impacto da CC na capacidade de compreensão verbal, velocidade de processamento, raciocínio perceptivo e déficit de atenção, achado habitual entre as avaliações neuropsiquiátricas de pacientes com TOF.<sup>15</sup>

## Alterações neuropsiquiátricas

O transtorno de atenção e hiperatividade (TDAH) é o achado mais descrito dentre as alterações neuropsiquiátricas que se associam à TOF, destacando-se de forma relevante o déficit de atenção como principal apresentação.<sup>16-18</sup> Mesmo ao ser comparada com outras cardiopatias congênitas, a TOF possui características diferentes nos prejuízos ao neurodesenvolvimento, como já citado. Um trabalho que avaliou pacientes com TOF, TGA e CIV demonstrou que pacientes com TOF apresentaram escores mais altos na avaliação de déficit de atenção e sintomatologia mais exuberante de desatenção, mesmo comparando com os pacientes operados por TGA, que é uma cardiopatia crítica.<sup>17</sup>

**Quadro 1. Principais alterações do neurodesenvolvimento em pacientes com TOF**

| Achados                                                    | Descrição                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comprometimento do neurodesenvolvimento <sup>14</sup>      | Pacientes com TOF corrigida apresentam um comprometimento significativo em pelo menos um domínio do neurodesenvolvimento aos 4 anos de idade, impactando áreas como linguagem, motor e habilidades sociais. |
| Transtornos psiquiátricos <sup>18</sup>                    | Adolescentes com TOF têm taxas mais altas de transtornos psiquiátricos como a TDAH, em comparação à população geral.                                                                                        |
| Desempenho em testes de neurodesenvolvimento <sup>10</sup> | Estudos sugerem que sobreviventes de TOF apresentam pontuações mais baixas em testes de neurodesenvolvimento, como o QI e outras avaliações cognitivas.                                                     |
| Necessidade de intervenções precoces <sup>14</sup>         | A identificação precoce de deficiências no desenvolvimento e comportamentais pode levar a intervenções mais eficazes, melhorando os desfechos a longo prazo na saúde mental e cognitiva desses pacientes.   |

Um estudo americano fez análise separada para presença ou ausência de síndromes genéticas ao avaliar as doenças psiquiátricas em pacientes operados por TOF.<sup>18</sup> Neste estudo, foi observado que ambos os grupos tinham escores mais altos (portanto, com mais sintomas) para rastreio de TDAH quando comparados ao grupo controle, sendo que o grupo com síndromes genéticas apresentou os piores escores encontrados.

Além da questão genética, a idade na realização da cirurgia parece ter impacto no desfecho neurológico desses pacientes, como demonstraram Czobor et al.<sup>16</sup> Os autores demonstraram que crianças operadas com mais de três anos de idade possuíam uma severidade maior nos sintomas de TDAH, quando comparadas com crianças que operaram mais cedo.<sup>16</sup> Interessante notar que o grau de cianose e até mesmo a necessidade de reoperações era maior no grupo que operou mais precocemente, sugerindo que fatores não conhecidos podem estar relacionados ao prognóstico neurológico destes pacientes.<sup>16</sup>

O trabalho de Czobor et al.<sup>16</sup> também aponta como a cirurgia de correção do TOF possui impacto em diversos aspectos do neurodesenvolvimento desses pacientes, incluindo as doenças psiquiátricas. Estudo de coorte utilizando uma base de dados nacional de Taiwan igualmente identificou um risco três vezes maior de desenvolver doenças psiquiátricas em pacientes com TOF, reforçando o impacto desta cardiopatia no neurodesenvolvimento desses pacientes. Este trabalho encontrou maior risco de ansiedade, depressão, bipolaridade e distúrbios do sono, embora não tenha encontrado maior risco de TDAH.<sup>19</sup> Este último achado negativo pode ter relação com a própria metodologia do estudo, que avaliou diagnósticos inseridos no banco de dados, não sendo baseada em avaliações neuropsicológicas específicas.

Apesar do trabalho de Taiwan, Holland et al.<sup>18</sup> identificaram que o aumento do risco de desenvolver transtorno de ansiedade estava relacionado com pacientes com TOF e síndrome genética. Possivelmente, o fato de o trabalho de Taiwan não diferenciar pacientes com e sem síndromes genéticas pode ter influenciado os resultados.<sup>19</sup> Ainda assim, ao analisar a incidência de distúrbios psiquiátricos não especificadas, Holland et al.<sup>18</sup> encontraram maior incidência em pacientes com TOF, com ou sem síndrome genética. O estudo, contudo, não encontrou significância estatística para correlacionar

os fatores perioperatórios ao risco de desenvolver doenças psiquiátricas.<sup>18</sup>

Isto reforça que não somente fatores perioperatórios possuem impacto na ocorrência de problemas do neurodesenvolvimento de pacientes com TOF. É provável que essas alterações neuropsiquiátricas possuam causa multifatorial.<sup>4</sup>

## Populações especiais – do feto ao neonato

Evidências crescentes indicam que resultados adversos do neurodesenvolvimento em crianças com cardiopatia congênita complexa são devidos não apenas ao insulto perioperatório, mas também a fatores inatos.<sup>20-22</sup> Estudos têm documentado alta prevalência de anormalidades neurológicas anatômicas e funcionais em recém-nascidos antes da cirurgia, mostrando que no período fetal há menor crescimento cerebral e redução da oxigenação cerebral, apesar do débito cardíaco preservado.<sup>23</sup>

Os fetos com TOF apresentaram redução do volume total do cérebro, das regiões cortical e subcortical, e aumento do espaço do fluido cerebroespinal, quando avaliados através da ressonância magnética.<sup>24</sup>

O desenvolvimento cerebral alterado se origina no início do segundo ou, presumivelmente, até mesmo no primeiro trimestre com alteração do volume cortical e metabolismo cerebral.<sup>25</sup> Ocorre um declínio na proporção de substância cinzenta e região cerebral subcortical que ocasiona redução do volume cerebral total nos fetos acima de 25 semanas. Além disso, os fetos apresentam ventriculomegalia com alargamento dos ventrículos laterais identificados antes de 25 semanas.<sup>25</sup>

A ressonância magnética cerebral identificou que, desde o período fetal, há menor crescimento cerebral, com redução da oxigenação cerebral, apesar do débito cardíaco preservado, e que no período neonatal tem sido identificada significativa redução volumétrica e imaturidade cerebral.<sup>23,26,27</sup>

A alta prevalência de leucomalácia em recém-nascidos a termo com cardiopatia congênita, observada nos períodos pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório, sugere que esses pacientes são mais suscetíveis a lesões na substância branca devido à imaturidade cerebral associada à cardiopatia.<sup>28</sup> A leucomalácia é o resultado de danos aos oligodendrócitos imaturos, que são especialmente vulneráveis à falta de oxigênio na região cerebral afetada.<sup>29</sup>



Em fetos com TOF, um shunt da direita para a esquerda promove o fluxo de sangue desoxigenado para a aorta ascendente e uma redução de oxigênio e glicose no sangue arterial cerebral.<sup>25</sup> É possível que um dos fatores que contribua para o comprometimento do desenvolvimento cerebral em fetos com cardiopatia congênita seja a incapacidade do sistema cardiovascular fetal anormal de atender às demandas metabólicas do crescimento e maturação cerebrais acelerados no terceiro trimestre.<sup>25</sup> A hipóxia induz aumento do fluxo sanguíneo cerebral, um mecanismo de proteção denominado “brain sparing”, fenômeno adaptativo no qual o cérebro obtém os recursos necessários para seu desenvolvimento e funcionamento adequados, que é mantido pela diminuição da resistência vascular cerebral e aumento do débito cardíaco.<sup>25</sup>

A restrição de oxigênio e nutrientes faz com que o cérebro não adquira substratos suficientes para funcionar.<sup>25</sup> Por causa disso, o sistema vascular provoca vasodilatação de suas artérias para aumentar o suprimento de sangue. Isso permite que o cérebro obtenha os suplementos de que precisa.<sup>25</sup> No entanto, esse fenômeno adaptativo pode não ter um efeito totalmente protetor.<sup>25</sup> Nos pacientes com TOF, a resistência vascular cerebral elevada em resposta ao aumento do débito ventricular esquerdo pode ser oposta ao efeito protetor do brain sparing, colocando, assim, os fetos em risco de lesão cerebral hipoxêmica pré-natal.<sup>25</sup>

A compreensão desta dinâmica coração-cérebro fetal (Quadro 2) pode levar futuramente ao desenvolvimento de alvos terapêuticos pós-natais, permitindo uma reabilitação mais direcionada e de acordo com as necessidades específicas de pacientes com TOF.<sup>30</sup>

## Quadro 2. Causas de alteração do desenvolvimento cerebral

| Causas de alteração do desenvolvimento cerebral   | Descrição                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Redução do fluxo sanguíneo cerebral <sup>26</sup> | Defeitos cardíacos como a TOF podem causar uma diminuição significativa na perfusão sanguínea ao cérebro                                                                                                                            |
| Hipoxia <sup>25</sup>                             | A hipóxia ocorre devido à má oxigenação, que é uma consequência da obstrução do fluxo sanguíneo no coração. Isso pode levar a quadros de isquemia cerebral, que afetam o desenvolvimento neurológico.                               |
| Complicações cirúrgicas <sup>23</sup>             | As cirurgias corretivas, embora necessárias, podem acarretar riscos e complicações que, em alguns casos, impactam negativamente o desenvolvimento cerebral. Estes riscos incluem danos diretos ao cérebro durante os procedimentos. |

## Conclusão

A dualidade cérebro e coração é hoje um ponto fundamental nos cuidados de pacientes com TOF. A compreensão dessa dinâmica complexa pode impactar a funcionalidade desses pacientes em suas vidas cotidianas. Ainda é necessário contemplar muitas lacunas nesta compreensão, sobretudo em relação ao papel dos diversos fatores preditores de pior prognóstico.

A causalidade multifatorial é um ponto de convergência dos diversos estudos envolvendo o tema. Avanços nas avaliações genéticas e nos métodos de imagem cerebral provavelmente serão fundamentais para uma melhor compreensão dos fatores preditores e, sobretudo, para definição de futuros alvos terapêuticos.

O neurodesenvolvimento de pacientes com TOF deve ser uma preocupação de toda a equipe multidisciplinar responsável pelos cuidados de crianças e adolescentes com essas

cardiopatias. O diagnóstico precoce das alterações do desenvolvimento através de avaliações neuropsiquiátricas específicas pode permitir uma abordagem terapêutica direcionada e específica para cada paciente, visando alcançar melhores resultados.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Paulo Mattos, Dra. Fernanda Tovar-Moll e Dra. Renata Moll-Bernardes do IDOR, que vêm nos guiando nesta jornada para compreender a relação íntima entre cérebro e coração.

## Referências

1. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(3):185-200.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.

3. Su Z, Zou Z, Hay SI, Liu Y, Li S, Chen H, et al. Global, regional, and national time trends in mortality for congenital heart disease, 1990–2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study. *eClinicalMedicine*. 2022;43:101249.
4. Kordopati-Zilou K, Sergeantanis T, Pervanidou P, Sofianou-Petraki D, Panoulis K, Vlahos N, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Tetralogy of Fallot: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022;9(2).
5. Mercer-Rosa L, Favilla E. Neurodevelopment in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Front Pediatr*. 2024;12:1137131.
6. Miatton M, De Wolf D, François K, Thierry E, Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):449-55.
7. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Nacken C, Minkenberg R, Messmer BJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(3):958-66.
8. Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghaye MC, et al. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(5):378-86.
9. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenberg R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(5):346-54.
10. Bellinger DC, Rivkin MJ, DeMaso D, Robertson RL, Stopp C, Dunbar-Masterson C, et al. Adolescents with tetralogy of Fallot: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Cardiol Young*. 2015;25(2):338-47.
11. Morton SU, Maleyeff L, Wypij D, Yun HJ, Rollins CK, Watson CG, et al. Abnormal Right-Hemispheric Sulcal Patterns Correlate with Executive Function in Adolescents with Tetralogy of Fallot. *Cereb Cortex*. 2021;31(10):4670-80.
12. Morton SU, Maleyeff L, Wypij D, Yun HJ, Newburger JW, Bellinger DC, et al. Abnormal Left-Hemispheric Sulcal Patterns Correlate with Neurodevelopmental Outcomes in Subjects with Single Ventricular Congenital Heart Disease. *Cereb Cortex*. 2020;30(2):476-87.
13. Im K, Grant PE. Sulcal pits and patterns in developing human brains. *Neuroimage*. 2019;185:881-90.
14. Favilla E, Faerber JA, Hampton LE, Tam V, DeCost G, Ravishankar C, et al. Early Evaluation and the Effect of Socioeconomic Factors on Neurodevelopment in Infants with Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(3):643-53.
15. Murphy LK, Compas BE, Reeslund KL, Gindville MC, Mah ML, Markham LW, et al. Cognitive and attentional functioning in adolescents and young adults with Tetralogy of Fallot and d-transposition of the great arteries. *Child Neuropsychol*. 2017;23(1):99-110.
16. Czobor NR, Ocsoszy Z, Roth G, Takács S, Csabai M, Székely E, et al. ADHD symptomatology of children with congenital heart disease 10 years after cardiac surgery: the role of age at operation. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):316.
17. Holst LM, Kronborg JB, Jepsen JRM, Christensen J, Vejstrup NG, Juul K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with surgically corrected Ventricular Septal Defect, Transposition of the Great Arteries, and Tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2020;30(2):180-7.
18. Holland JE, Cassidy AR, Stopp C, White MT, Bellinger DC, Rivkin MJ, et al. Psychiatric Disorders and Function in Adolescents with Tetralogy of Fallot. *J Pediatr*. 2017;187:165-73.
19. Hsu WF, Chien WC, Chung CH, Lee PC, Wang DS, Huang SW, et al. Association Between Tetralogy of Fallot and Psychiatric Disorders: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(2).
20. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, Bernbaum J, Zackai E, Wernovsky G, et al. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(6):1230-7.
21. Ma SY, Liu YT, Cun YS, Wang Q, Fu MC, Wu KD, et al. Preoperative serum cortisone levels are associated with cognition in preschool-aged children with tetralogy of Fallot after corrective surgery: new evidence from human populations and mice. *World J Pediatr*. 2024;20(2):173-84.
22. De Asis-Cruz J, Donofrio MT, Vezina G, Limperopoulos C. Aberrant brain functional connectivity in newborns with congenital heart disease before cardiac surgery. *Neuroimage Clin*. 2018;17:31-42.
23. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):736-41.
24. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL, Jr., et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*. 2010;121(1):26-33.
25. Schellen C, Ernst S, Gruber GM, Mlczech E, Weber M, Brugger PC, et al. Fetal MRI detects early alterations of brain development in Tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):392.e1-7.
26. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):529-36; discussion 36-7.
27. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1928-38.
28. Benítez-Marín MJ, Marín-Clavijo J, Blanco-Elena JA, Jiménez-López J, González-Mesa E. Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2021;8(9).
29. 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(12 Suppl 1):I109-14.
30. Yang M, Liu Y, Ma S, Wang S, Fu M, Zhu M, et al. Altered brain structure in preschool-aged children with tetralogy of Fallot. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1321-7.