

Enteropatia Perdedora de Proteínas após Cirurgia de Fontan

Protein-Losing Enteropathy after the Fontan Operation

Fernando Tadeu Vasconcelos Amaral e Edmar Atik

*Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP
Ribeirão Preto, SP - São Paulo, SP*

Em 1971, Fontan e Baudet descreveram pela primeira vez uma técnica cirúrgica por meio da qual as circulações pulmonar e sistêmica foram separadas com sucesso em um paciente portador de atresia tricúspide¹. Pouco tempo depois, Kreutzer apresentou proposta semelhante, também em paciente com atresia tricúspide². Ao longo dos anos, essa técnica inovadora ficou conhecida como “cirurgia de Fontan”, tendo proporcionado, particularmente nas décadas de 1970 e 1980, um prognóstico mais otimista àqueles pacientes com coração funcionalmente univentricular. Desde esses marcantes relatos iniciais, várias modificações foram introduzidas às técnicas descritas, procurando aprimorar o grau de funcionalidade das duas circulações³⁻⁵.

Nos últimos 20 anos, os resultados em curto prazo desse procedimento melhoraram de modo significativo^{6,7}, fundamentalmente em razão de melhor seleção dos pacientes, evolução das técnicas cirúrgicas e cuidado intensivo imediato após a cirurgia, mais apropriado. Entretanto, à medida que o tempo foi passando e uma nova população de sobreviventes foi sendo formada, as seqüelas da circulação do tipo Fontan foram aparecendo, obscurecendo os resultados iniciais. Assim, complicações como arritmias^{8,9}, redução da capacidade física¹⁰, falência circulatória^{11,12}, trombose atrial^{13,14} e disfunção hepática¹⁵ costumam ser freqüentes no seguimento ambulatorial desses pacientes, exigindo atenção e cuidados especiais para uma conduta adequada.

Outra complicação, rara, porém potencialmente mais letal, é a enteropatia perdedora de proteínas (EPP), com patogenia e opções terapêuticas ainda em franca discussão. O objetivo deste trabalho foi rever as características clínicas dos pacientes portadores de EPP, discutir os mecanismos patogênicos já divulgados e procurar sintetizar as opções terapêuticas já publicadas e potencialmente aplicáveis a esses pacientes.

Diagnóstico

Pacientes portadores de EPP habitualmente se apresentam com quadro de distensão ou dor abdominal, diarreia, edema, derrame pleural, ascite e desconforto. Os exames laboratoriais geralmente mostram hipoproteïnemia e também baixos níveis séricos de imunoglobulinas, linfócitos e cálcio. O início de aparecimento do quadro pode variar de poucas semanas a vários anos após a cirurgia. No estudo de Mertens e cols.¹⁶, esse dado variou de um mês a 16 anos, com média de 2,7 anos. O diagnóstico da síndrome é confirmado após

verificação de níveis elevados de α -1-antitripsina nas fezes em paciente sem outras possíveis causas de hipoalbuminemia, como doença hepática ou deficiência alimentar¹⁷⁻¹⁹. Infecções associadas podem estar presentes em virtude da disfunção imunológica evidenciada pela diminuição dos linfócitos e imunoglobulinas²⁰. Alguns casos podem se apresentar sem diarreia e com hipoalbuminemia discreta, apesar da diminuição importante das imunoglobulinas e linfócitos, principalmente CD4²¹. Segundo alguns autores, as transaminases podem estar aumentadas em razão da congestão hepática secundária²². Outro aspecto importante em relação ao diagnóstico é a possibilidade da ocorrência de perda proteica gastrointestinal subclínica, sem as características sindrômicas clássicas e com proteínas séricas normais²³.

Incidência

A EPP, ao que sabemos, foi descrita pela primeira vez em 1960 em paciente de 17 anos com pericardite constritiva²⁴. A hipoalbuminemia, a hipocalcemia e a esteatorréia melhoraram consideravelmente após o tratamento cirúrgico. A partir dessa comunicação, foram aparecendo relatos de pacientes com quadro clínico semelhante secundário a entidades como pericardite constritiva crônica²⁵, insuficiência tricúspide²⁶, cirurgia de Mustard²⁷ e cirurgia de Glenn²⁸.

A ocorrência de EPP após a cirurgia de Fontan tem incidência variável e foi descrita inicialmente por Crupi e cols. em 1980²⁹. Logo após o relato de três casos entre 21 pacientes operados por Hess e cols.³⁰, Driscoll e cols. apresentaram uma casuística de 10% de pacientes portadores de EPP entre 352 casos operados antes de 1985. Esse trabalho, procurando salientar a relevância de algumas variáveis relacionadas ao aparecimento da EPP, tornou-se uma referência bibliográfica importante na cirurgia de Fontan¹². Outras experiências, sempre com casuística reduzida, têm revelado uma incidência de EPP após cirurgia de Fontan variando de 2,5% a 10%^{23,31-34}. Em 1998, foi publicado marcante estudo multicêntrico¹⁶ envolvendo 3.029 pacientes operados, e a EPP foi diagnosticada em 114 casos (3,7%). Essa investigação, marco importante no conhecimento da EPP, demonstra, entre outros aspectos relevantes, a baixa incidência dessa síndrome em pacientes submetidos a cirurgia de Fontan.

Patogenia

Os mecanismos envolvidos no desencadeamento do quadro clínico da EPP têm sido discutidos há quase meio século. Já em 1961, Davidson e cols.²⁵ relacionaram o aparecimento da síndrome a uma pressão venosa elevada, com conseqüentes

Palavras-chave

Cirurgia, Fontan, perda proteica.

Correspondência: Fernando Tadeu Vasconcelos Amaral •

Rua João Padovan, 195 - 14024-030 - Ribeirão Preto, SP

E-mail: ftamaral@cardiol.br

Recebido em 08/03/06 • Aceito em 11/04/06

Atualização Clínica

alterações no sistema linfático intestinal. A dilatação leitosa das vilosidades no intestino delgado³⁵ levaria a um edema local com perda protéica secundária. Curiosamente, Blalock e cols., em 1936³⁶, já tinham provocado essa alteração fisiológica após ocluir a veia cava superior em cachorros, causando obstrução do fluxo nos ductos torácicos com dilatação e congestão dos linfáticos intestinais. Esses estudos iniciais mostravam claramente a participação do intestino delgado como local da perda protéica, aparentemente relacionada ao aumento da pressão venosa central. Esse conceito aparentemente óbvio foi, entretanto, questionado por Wilkinson e cols. em 1965³⁷. Esse autor realizou pela primeira vez uma biópsia jejunal em paciente com EPP e pressão venosa normal, demonstrando a linfangiectasia característica. Outro aspecto importante, documentado por Strober e cols. em 1968³⁸, foi a ocorrência de perda linfocitária fecal, além da perda protéica, potencialmente reversível pelo tratamento da cardiopatia³⁸.

Em 1984, Hess e cols.³⁰ relataram três casos de EPP após conexão cirúrgica atriopulmonar. Esses pacientes tinham pressão diastólica atrial direita elevada e, como o fluxo anterógrado na veia cava superior após a cirurgia de Fontan ocorre na diástole atrial, acreditava-se que a EPP poderia estar relacionada a essa variável fisiológica.

Estudos mais recentes têm documentado casos com perda protéica circunscrita a uma determinada região intestinal. Usando albumina marcada com Tc 99, Koch e cols., em 1999²¹, demonstraram uma diminuição importante de linfócitos CD4+ de origem desconhecida em paciente com perda protéica intestinal circunscrita. Segundo esse autor, a perda passiva de linfa secundária à pressão venosa central elevada não explicaria a perda seletiva de linfócitos CD4+, sugerindo que a alteração primária ou secundária do sistema imunológico poderia influenciar a integridade estrutural e a permeabilidade da parede intestinal, desencadeando assim o aparecimento da EPP. Essa perda circunscrita, se confirmada, poderia, teoricamente, ter implicações cirúrgicas óbvias nesses pacientes. Um aspecto interessante, recentemente relatado, é a possível relação da resistência vascular mesentérica com a EPP³⁹. Segundo esses autores, valores elevados dessa resistência levariam a uma hipoperfusão mesentérica, possivelmente constituindo-se em substrato para o aparecimento da síndrome.

Tratamento

É conhecido que a sobrevida em cinco anos de pacientes com EPP após cirurgia de Fontan varia de 46% a 59%^{16,31}. Essa constatação reflete a extrema gravidade dessa complicação, justificando que esforços sejam direcionados para otimizar a terapêutica disponível.

Tratamento clínico

Além do uso de medicação anticongestiva como diuréticos e inibidores da ECA, a reposição com infusão periódica de albumina, imunoglobulinas e linfócitos deve ser realizada. Além disso, esses pacientes precisam ser orientados para adotarem uma dieta hiperprotéica e rica em triglicérides de cadeia média. Recentemente, Chakrabarti e cols., em 2003²⁰,

considerando que esses pacientes podem ser portadores de imunodeficiência adquirida em razão da perda linfocitária fecal, recomendaram que antibióticos sejam usados profilaticamente e que qualquer infecção seja prontamente tratada. A vacinação antiviral e a reposição de imunoglobulinas são também recomendadas com o objetivo de aumentar a proteção imunológica desses pacientes⁴⁰. Algumas medidas mais específicas têm sido utilizadas, com graus variáveis de sucesso:

a) Corticóide: baseado na experiência relatada por Silverman & Roy⁴¹ no tratamento da linfangiectasia intestinal, Rothman & Snyder, em 1991⁴², usaram prednisona no tratamento de um paciente com EPP diagnosticada dois anos após a cirurgia de Fontan, sem sinais de obstrução no circuito e com pressão média de 10 mmHg no átrio direito. Essa experiência inovadora foi logo reproduzida com resultados satisfatórios^{43,44}, apesar do pequeno número de pacientes. A experiência de Zellers⁴⁴ foi particularmente interessante por ter mostrado claramente, apesar de num único paciente, a relação entre o uso de corticóide e a alteração anatômica na biópsia duodenal. Usando 2 mg/kg/dia na primeira intervenção, foi notada nítida melhora do quadro. No entanto, houve recidiva após a suspensão do corticóide, sendo notada nova melhora com a reintrodução do mesmo na dose de 0,5 mg/kg/dia. Ficou assim evidente, nesse caso, a relação entre níveis altos de α -1-antitripsina fecal e hipoalbuminemia com vilosidades intestinais dilatadas na biópsia. Acredita-se que o corticóide, além de seu conhecido efeito antiinflamatório, possa atuar como fator estabilizador nas membranas capilares e linfáticas ou que possa reduzir o volume de tecido linfático⁴⁵.

Apesar de ser uma opção terapêutica interessante, o uso de corticóide não tem sido uniformemente adotado. Na notável experiência multicêntrica de Mertens e cols.¹⁶, foi instituído tratamento clínico isolado em 52 pacientes, com mortalidade de 46%. Em 16 casos foi usada prednisona, havendo resolução da síndrome em cinco casos, melhora em sete e inefetividade em quatro deles, mostrando que o agente pode ser eficaz, porém nem sempre. Apesar de resultados desfavoráveis relatados por outros autores com essa opção farmacológica, há sinais indicativos de boa resposta terapêutica em pacientes sem obstrução na circulação tipo Fontan. Sendo assim, até que estudos prospectivos possam ser realizados, acredita-se ser razoável o emprego dessa alternativa. Deve ser lembrada, entretanto, a possibilidade de o paciente com EPP já estar imunodeprimido pela perda linfocitária fecal, podendo ocorrer piora do quadro se o corticóide for empregado.

b) Heparina: curiosamente, a mãe de um paciente portador de cardiopatia congênita e EPP notou que a diarreia da criança melhorava quando a varfarina era substituída por heparina, em virtude da necessidade eventual de procedimentos cirúrgicos diversos. Nessa interessante experiência em 1997, Donnelly e cols.⁴⁶ relataram o uso bem-sucedido de heparina em dose menor do que a habitualmente usada na anticoagulação em três pacientes com EPP. O sulfato de heparina é conhecido como um dos componentes da membrana basal de muitos órgãos. Sua remoção de outras membranas, preservando outros protoglicanos, leva a um aumento considerável da permeabilidade da membrana à proteína⁴⁷. O uso de heparina exógena, principalmente de alto teor molecular, pode

estabilizar as interações no endotélio capilar e na mucosa intestinal, reduzindo assim a perda protéica. Além disso, a heparina pode promover aumento da reabsorção de proteína perivascular para o linfático.

c) Cálcio: em 2004, Kim e cols.⁴⁸, em experiência isolada, usaram cálcio em crianças com EPP sem usar heparina ou corticóide, por opção da família do paciente. A criança melhorou dentro de quatro semanas, piorando logo após a retirada da medicação, e novamente melhorando após sua reintrodução.

d) Espironolactona: numa experiência única, três pacientes com EPP foram tratados com essa medicação por Ringel & Peddy⁴⁹, havendo melhora considerável do quadro.

Intervenção percutânea

Em 1994, Mertens e cols.⁵⁰ relataram o caso de um paciente de 29 anos com EPP refratária após anastomose atriopulmonar, que respondeu favoravelmente a uma fenestração percutânea na região do septo interatrial. Apesar do procedimento bem-sucedido, foi chamada a atenção para a dificuldade potencial desse em presença de conduto intra-atrial com Goretex ou do tipo "complex baffle". A pequena experiência publicada faz com que a intervenção percutânea, apesar de atrativa, não deva ser empregada de rotina, embora técnicas inovadoras estejam sendo testadas em alguns centros e possam se tornar parte do arsenal terapêutico em curto prazo⁵¹. É importante registrar que no estudo multicêntrico de Mertens e cols., em 1998¹⁶, 13 pacientes foram submetidos a um cateterismo intervencionista, três deles com tratamento cirúrgico associado. Nove casos foram submetidos a uma dilatação com cateter-balão com ou sem colocação de *stent* para alívio de obstruções ao longo do circuito ($n = 3$) ou para dilatação de obstrução arterial pulmonar ($n = 6$). Entre esses nove casos, oito foram tecnicamente bem-sucedidos, resultando em melhora da obstrução pulmonar em cinco deles, e em três deles não houve efetividade terapêutica. Cinco pacientes foram submetidos a fenestração atrial por meio de uma septectomia com lâmina e dilatação com cateter-balão em três, punção do septo interatrial com dilatação em um caso, e colocação de *stent* em outro. Melhora importante foi verificada em três casos, enquanto outros dois melhoraram pouco. Em dois pacientes houve ocorrência de acidente vascular cerebral, e um deles não estava em uso de anticoagulantes. Outras tentativas isoladas têm sido relatadas, como a embolização da veia ázigos com mola de Gianturco em paciente com EPP após cirurgia de Glenn, recentemente publicada⁵². Nesse caso, acredita-se que a interrupção do *shunt* veia-veia foi responsável pela melhora da EPP. Gostaríamos de salientar que essas opções intervencionistas, aqui resumidamente apresentadas, mostram o possível benefício do método nos casos de EPP com obstrução da circulação de Fontan e, ao mesmo tempo, demonstram a limitada eficácia da fenestração interatrial.

Implante de marcapasso

Em relação a esse procedimento, experiência interessante foi descrita por Cohen e cols. em 2001⁵³. Em dois pacientes com EPP após cirurgia de Fontan e disfunção do nó sinusal associada, o implante de marcapasso aumentou o débito

cardíaco, levando ao desaparecimento dos sinais clínicos. A partir dessa experiência, passou-se a especular a possibilidade de melhora da EPP com implante de marcapasso mesmo em pacientes sem arritmia.

Tratamento cirúrgico

Desde a experiência inicial com casos de pericardite constritiva^{24,25}, insuficiência tricúspide²⁶ e cirurgia de Mustard com obstrução da veia cava inferior²⁷, a intervenção cirúrgica cardiovascular tem sido considerada em pacientes portadores de EPP. Crupi e cols., em 1980²⁹, descreveram o que parece ter sido o primeiro caso tratado cirurgicamente com reversão da EPP após a cirurgia de Fontan. Nesse caso, após inserção de valva biológica na anastomose proximal de um paciente com conexão atriopulmonar previamente feita através de conduto sem valva e com acentuada regurgitação, houve nítida melhora clínica com normalização dos níveis séricos de proteína. No estudo multicêntrico de Mertens e cols., em 1998¹⁶, 52 pacientes com EPP foram operados com alta mortalidade (61%), e, entre os sobreviventes, 19% ainda apresentavam sinais de EPP. Os procedimentos cirúrgicos empregados nesse estudo, com o objetivo de se otimizar a circulação do tipo Fontan, foram variados, como desobstrução do conduto, plastia valvar e oclusão de defeitos septais. A conversão para um outro tipo de anastomose foi empregada em menor número de pacientes, e a mais comumente utilizada foi a transformação da anastomose atriopulmonar em uma conexão cavopulmonar total. Outras intervenções, incluindo a "desconfeção" da cirurgia de Fontan e o transplante cardíaco, foram realizadas em número menor de pacientes.

Especula-se que a demora na indicação cirúrgica, assim como a irreversibilidade da lesão entérica, mesmo após melhora hemodinâmica com a cirurgia, possam ser relacionadas como fatores de insucesso cirúrgico nessa entidade. Além disso, deve ser considerado que a conversão para outro tipo de circulação do tipo Fontan pode não ser suficiente para prevenir a EPP. A fenestração atrial cirúrgica, descrita inicialmente em 1996⁵⁴ é também uma opção a ser considerada. Nesse interessante estudo, dois casos de EPP refratários ao tratamento clínico, um deles com pressão venosa central normal, tiveram excelente evolução após fenestração atrial cirúrgica de 4,8 mm. Deve, entretanto, ser lembrado que esses pacientes se tornam cianóticos após esse tipo de intervenção, com risco de embolia, como bem salientado pelos autores. Experiência interessante foi relatada por Rychik e cols., em 1997⁵⁵, descrevendo cinco casos de pacientes submetidos à cirurgia de Fontan por túnel lateral e que apresentaram EPP no seguimento. Tratados com fenestração atrial cirúrgica, três deles tiveram normalização das proteínas e desaparecimento dos sintomas de EPP duas a seis semanas após a cirurgia. Os dois pacientes que não melhoraram tinham saturação de $O_2 > 89\%$, e os autores sugerem que a melhora clínica parece depender do grau do *shunt* direita-esquerda criado com a fenestração, não devendo a saturação resultante ser maior que 85%.

Em 1998, Barbero-Marcial e cols.⁵⁶ descreveram técnica cirúrgica interessante em três pacientes com EPP após anastomose atriopulmonar. Nos três casos, foi feita conversão

Atualização Clínica

para anastomose cavopulmonar acrescida do desvio do fluxo das veias hepáticas para o átrio esquerdo. Apesar de tecnicamente trabalhosa, essa opção parece ser útil, sendo importante, como enfatizado pelos autores, que todas as veias hepáticas sejam excluídas do sistema venoso, evitando, dessa forma, que a presença de qualquer veia residual permita comunicação entre a veia cava e o sistema porta, aumentando assim a cianose.

Recentemente, Marcelletti e cols.³⁴ relataram 31 casos reoperados após a cirurgia de Fontan, a maioria deles por complicações como arritmia e insuficiência cardíaca. Nessa experiência, três casos tinham EPP, e dois deles melhoraram após inserção extracardiaca de tubo não-valvado de politetrafluoroetileno (PTFE) conectando a veia cava inferior à artéria pulmonar direita, associado a atrioplastia direita redutora. É interessante notar que, entre os 31 pacientes operados, 27 estão em classe funcional I ou II, acreditando-se que esse tipo de anastomose tenha eficiência hemodinâmica superior às outras técnicas já relatadas⁵⁷.

Apesar da pequena experiência acumulada, o transplante cardíaco pode ser uma alternativa, às vezes única, para tratamento da EPP^{58,59}. Brancaccio e cols.⁶⁰ relataram caso interessante de EPP submetido a transplante cardíaco. Nesse paciente, como houve persistência da EPP após a cirurgia radical, foi instituída nutrição parenteral total, havendo melhora do quadro após 16 semanas.

Uma experiência inovadora foi recentemente relatada por Connor e cols.⁶¹, descrevendo o caso de uma paciente de 14 anos portadora de EPP refratária a qualquer medicação e também à revisão da cirurgia de Fontan. Por meio de cintilografia com TC99-destran foi localizada a área afetada no intestino delgado. Realizada ressecção de 135 cm de jejuno, houve melhora progressiva do quadro de EPP, apesar de nova cintilografia ainda demonstrar alguma perda protéica. Apesar de a possibilidade desse procedimento ser bem-sucedido em pacientes com EPP e linfangiectasia intestinal⁶², seu benefício em pacientes após cirurgia de Fontan precisa ser determinado, assim como a incidência da lesão circunscrita. Qual seria o fator determinante do aparecimento da lesão entérica em um determinado local? Qual seria o resultado em longo prazo dos casos operados por meio dessa técnica? Lesões em outros locais no intestino delgado podem aparecer após uma ressecção bem-sucedida? Essas são questões práticas que ficam sem resposta enquanto estudos com casuística importante não forem realizados.

Prevenção

A análise cumulativa de pacientes submetidos a cirurgia de Fontan tem permitido a observação de algumas variáveis possivelmente relacionadas ao agravamento do quadro de EPP, permitindo identificar precocemente o caso potencialmente sob risco. Nesse contexto, deve ser citada a clássica contribuição de Driscoll e cols. em 1992¹². Esse autor verificou que pacientes com heterotaxia, poliesplenia, anomalias de drenagem venosa sistêmica, resistência vascular pulmonar e pressão diastólica ventricular esquerda elevadas tinham chance significativamente maior de desenvolverem EPP após cirurgia de Fontan. Esses dados foram posteriormente

confirmados por Feldt e cols. em 1996³¹, tendo ele acrescentado que a anatomia ventricular tipo direita, assim como os tempos de circulação extracorpórea e de internação tinham também relação significativa com o desencadeamento da síndrome. Uma informação importante foi fornecida por Powell e cols. em 2001⁶³. Esses autores, estudando 416 casos de pacientes submetidos a cirurgia de Fontan, notaram que naqueles pacientes com tempo de circulação extracorpórea > 140 minutos (n = 103) a incidência de EPP era de 12,6%, enquanto naqueles com tempo < 140 minutos (n = 313) a incidência era de 0,6% (p < 0,001).

Acreditamos que essas informações tenham importância na tentativa de selecionar melhor o candidato cirúrgico, assim como decidir sobre a técnica a ser empregada no procedimento. Por exemplo, pacientes com fatores de risco para EPP podem ser mais beneficiados com fenestração atrial durante a cirurgia de Fontan? Outro aspecto a ser considerado é a possibilidade da ocorrência de pacientes portadores de EPP subclínica²³. Esses casos, com perda protéica evidente, porém sem apresentarem o quadro sindrômico típico, provavelmente necessitam uma maior vigilância. Como sugerido por Fuji e cols. em 2003⁶⁴, a perda protéica fecal começa antes do aparecimento da hipoproteïnemia. Pergunta-se, assim: esses pacientes poderiam ter melhor evolução com a terapêutica iniciada antes da manifestação do quadro sindrômico?

Informações mais recentes apontam para o sistema imunológico no desempenho de papel importante na gênese da EPP. Pacientes com contagem linfocitária baixa, particularmente CD4+ e CD5, parecem ser mais propensos ao aparecimento da EPP⁶⁵. Shimizu e cols.⁶⁶ mostraram, há pouco tempo, que o aumento de interferon gama na mucosa intestinal causa perda protéica sem a ocorrência de anormalidades epiteliais à microscopia eletrônica. Essas informações indicam que, como sugerido por Chakrabarti e cols. em 2003²⁰, parece ser importante determinar o perfil imunológico do paciente operado. Aqueles casos com disfunção imunológica devem ser tratados profilaticamente, podendo essa medida ter influência no aparecimento da EPP. Outro aspecto que deve ser considerado é o tamanho do átrio direito no pós-operatório, havendo evidências relacionando seu aumento com a EPP³⁵.

Conclusões

Baseado na revisão apresentada, fica claro, inicialmente, que a EPP após cirurgia de Fontan é entidade bem conhecida, de baixa incidência, porém de prognóstico reservado. O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente submetido a essa operação que apresente quadro de diarreia com hipoproteïnemia, com ou sem edemas. A EPP subclínica parece estar bem documentada, porém a importância desse diagnóstico na evolução desses pacientes precisa ser determinada. Em relação à patogenia da doença, obstruções localizadas devem ser procuradas e podem ser a causa da síndrome. Entretanto, formas sem obstrução são freqüentes, estando possivelmente relacionadas a complexos mecanismos imunológicos. A imunodeficiência adquirida por esses pacientes é um aspecto crucial dentro do processo diagnóstico desses casos. Em relação à terapêutica, os casos com obstrução

ao longo da circulação devem ser adequadamente tratados com o objetivo de reduzir a hipertensão venosa. O tratamento das causas não-obstrutivas ainda permanece em discussão aberta. Apesar de não adotado uniformemente, o corticóide pode ser empregado, devendo ser lembrada a possibilidade de agravamento de possível imunodeficiência já presente. O uso de heparina e espironolactona pode ser útil, porém há necessidade de melhor comprovação do seu benefício. A intervenção percutânea tem indicações precisas, mas nem sempre é eficaz. A otimização da circulação do tipo Fontan mediante cirurgia deve ser considerada, quando possível. A fenestração atrial cirúrgica, assim como a conversão para anastomose cavopulmonar ou mesmo o transplante cardíaco podem ser procedimentos indicados na análise individual de cada caso. Um aspecto interessante e que parece ser

importante é a escolha do candidato ideal à cirurgia de Fontan, havendo dados que indicam menor incidência de EPP em determinadas circunstâncias anatômicas e funcionais.

Apesar do prognóstico ainda sombrio para esses pacientes, acreditamos que o interesse pelo problema, demonstrado pelas recentes publicações, seja fundamental para elucidar os mecanismos envolvidos no aparecimento da síndrome e, conseqüentemente, determinar a terapêutica ideal. Apesar da conhecida experiência com a cirurgia de Fontan, a inexistência no nosso meio de publicações relacionadas a EPP indica ser importante a confecção de estudo multicêntrico nacional. A importância desse projeto, além de dimensionar o problema no país, seria conhecer as características dos pacientes aqui observados e determinar as opções terapêuticas disponíveis.

Referências

- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 6: 240-8.
- Kreutzer G, Galindez E, Bono H, de Palma C, Laura JP. An operation for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 613-21.
- Yacoub MH, Radley-Smith R. Use of a valved conduit from right atrium to pulmonary artery for "correction" of single ventricle. *Circulation* 1976; 54 (suppl 3): 63-70.
- Gale AW, Danielson GK, McGoon DC, Mair DD. Modified Fontan operation for univentricular heart and complicated congenital lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 831-8.
- Marcelletti C, Mazza E, Olthof H, et al. Fontan's operation. An expanded horizon. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 764-9.
- Mair DD, Hagler DJ, Julsrud PR, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Early and late results of the modified Fontan procedure for double-inlet left ventricle: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1727-32.
- Mayer Jr JE, Bridges ND, Lock JE, Hanley FL, Jonas RA, Castaneda AR. Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 444-51.
- Weber HS, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Perlmutter RA, Rosenfeld LE. Predictors of rhythm disturbances and subsequent mortality after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 1989; 64: 762-7.
- Fishberger SB, Wernowsky G, Gentles TL, et al. Factors influencing the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 80-6.
- Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Heise CT, Staats BA. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1087-94.
- Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, et al. Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation* 1990; 81: 1520-36.
- Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five to fifteen-year follow-up after the Fontan operation. *Circulation* 1992; 85: 469-96.
- Dobell ARC, Trusler GA, Smallhorn JE, Williams WG. Atrial thrombi after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 664-7.
- Mahony L, Nikaidoh H, Fixler DE. Thrombolytic treatment with streptokinase for late intraatrial thrombosis after modified Fontan procedure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 343-4.
- Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hahlen K, et al. Specific sequelae after Fontan operation at mid-and long-term follow-up. Arrhythmia, liver dysfunction and coagulation disorders. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1126-32.
- Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M (On behalf of the PLE study group). Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1063-73.
- Mulberg AE, Piccoli DA, Murphy J, Norwood WL. Severe enteric protein loss causes hypoproteinemia and hypogammaglobulinemia following the modified Fontan procedure (Abstract). *Circulation* 1989; 80 (suppl II): II-489.
- Hill DJ, Feldt RH, Porter CJ, Puga FJ, Danielson GK, Perrault J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: a preliminary report (Abstract). *Circulation* 1989; 80 (suppl II): II-490.
- Florent C, L'Hirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin: a sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981; 81: 777-80.
- Chakrabarti S, Keeton BR, Salmon AP, Vettukattil JJ. Acquired combined immunodeficiency associated with protein losing enteropathy complicating Fontan operation. *Heart* 2003; 89: 1130-1.
- Koch A, Hofbeck M, Feistel H, Buheitel G, Singer H. Circumscribed intestinal protein loss with deficiency in CD4+ lymphocytes after the Fontan procedure. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 847-50.
- Gentles TL, Gauvreau K, Mayer Jr JE, et al. Functional outcome after the Fontan operation: factors influencing late morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 392-403.
- Thorne SA, Hooper J, Somerville J. Gastrointestinal protein loss in long term survivors of the Fontan operation. *B Heart J* 1995; 73 (suppl 3) (Abstract).
- Jiménez-Díaz G, Linazasoro JM, López-García E, Ramírez-Guedes J. Sobre la hipalbuminemia en la pericarditis: mecanismo y repercusiones: estudios con proteínas marcadas de la rapidez de pérdida y renovación de la albumina del plasma. *Rev Clin Espan* 1960; 77: 252-6.
- Davidson JD, Waldman TA, Goodman DS, Gordon RS. Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure. *The Lancet* 1961; 1: 899-9-2.
- Strober W, Cohen LS, Waldmann TA, Braunwald E. Tricuspid regurgitation. A newly recognized cause of protein-losing enteropathy, lymphocytopenia and immunologic deficiency. *Am J Med* 1968; 44: 842-50.
- Moodie DS, Feldt RH, Wallace RB. Transient protein-losing enteropathy secondary to elevated caval pressures and caval obstruction after the Mustard procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 379-82.
- Gleason WA, Roodman ST, Laks H. Protein-losing enteropathy and intestinal lymphangiectasia after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 843-6.
- Crupi G, Locatelli G, Tiraboschi R, Villani M, De Tommasi M, Parenzan L. Protein-losing enteropathy after Fontan operation for tricuspid atresia (imperforate tricuspid valve). *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28: 359-63.
- Hess J, Kruizinga K, Bijleveld CMA, Hardjowijono R, Eyegelaar A. Protein-

Atualização Clínica

- losing enteropathy after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 606-9.
31. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672-80.
32. Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart* 1997; 78: 154-9.
33. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 933-9.
34. Marcelletti CF, Hanley FL, Mavroudis C, et al. Revision of previous Fontan connections to total extracardiac cavopulmonary anastomosis: a multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 340-6.
35. Gordon RS Jr. Exudative enteropathy: abnormal permeability of the gastrointestinal tract demonstrable with labelled polyvinylpyrrolidone. *Lancet* 1959; 1(7068):325-6.
36. Blalock SA, Cunningham RS, Robinson CS. Experimental production of chylotorax by occlusion of superior vena cava. *Ann Surg* 1936; 104: 359-64.
37. Wilkinson P, Pinto B, Senior JR. Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis. *The N Engl J Med* 1965; 273: 1178-81.
38. Nelson DL, Blaese RM, Strober W, Bruce RM, Waldmann TA. Constrictive pericarditis, intestinal lymphangiectasia, and reversible immunologic deficiency. *J Ped* 1975; 86: 548-54.
39. Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 672-4.
40. De Giocoso C, Maggiore G, Scotta MS. Administration of intravenous immunoglobulin in two children with hypogammaglobulinemia due to protein losing enteropathy. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 447-8.
41. Silverman A, Roy CC. Protein-losing enteropathy. In: Silverman A, Roy CC, (eds.) *Pediatric clinical gastroenterology*. 3rd ed. St. Louis: The CV Mosby Co.; 1983: 304-23.
42. Rothman A, Snyder J. Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: resolution with prednisone therapy. *Am Heart J* 1991; 121: 618-9.
43. Rychik J, Piccoli DA, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 1991; 68: 819-21.
44. Zellers TM, Brown K. Protein-losing enteropathy after the modified Fontan operation: oral prednisone treatment with biopsy and laboratory proved improvement. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 115-7.
45. McEvoy GK (ed.) *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 1989: 1662.
46. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130: 474-8.
47. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparin sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86: 688-93.
48. Kim SJ, Park IS, Song JY, Lee JY, Shim WS. Reversal of protein-losing enteropathy with calcium replacement in a patient after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1456-7.
49. Ringel RE, Peddy SB. Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1031-2.
50. Mertens L, Dumoulin M, Gewillig M. Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Br Heart J* 1994; 72: 591-2.
51. Rychik J. Management of protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Ped Cardiac Surg Ann Seminars in Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 1: 15-21.
52. Ishii A, Fuse S, Kuno N, et al. Improvement of protein-losing enteropathy by coil embolization of the left azygos vein. *Cathet Cardiovasc Interv* 2003; 59: 399-401.
53. Cohen MI, Rhodes LA, Wernovsky G, Gaynor W, Spray TL, Rychik J. Atrial pacing: an alternative treatment for protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 582-3.
54. Jacobs ML, Rychik J, Byrum CJ, Norwood Jr WL. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: resolution after baffle fenestration. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 206-8.
55. Rychik J, Rome JJ, Jacobs ML. Late surgical fenestration for complications after the Fontan operation. *Circulation* 1997; 96: 33-6.
56. Barbero-Marcial M, Riso A, Atik E, et al. Cavo-pulmonary anastomosis excluding the portal venous return: an alternative for patients with protein-losing enteropathy secondary to the Fontan procedure. *Cardiol Young* 1998; 8: 221-7.
57. Gellat M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1735-41.
58. Holmgren D, Berggren H, Wahlander H, Hallberg M, Myrdal U. Reversal of protein-losing enteropathy in a child with Fontan circulation is correlated with central venous pressure after heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 135-7.
59. Sierra C, Calleja F, Picazo B, Martinez-Valverde A. Protein-losing enteropathy secondary to Fontan procedure resolved after cardiac transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 229-30.
60. Brancaccio G, Carotti A, D'argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 484-6.
61. Connor FL, Angelides S, Gibson M, et al. Successful resection of localized intestinal lymphangiectasia post-Fontan: role of 99mtechnetium-dextran scintigraphy. *Pediatrics* 2003; 112: 242-7.
62. Persic M, Browne NL, Prpic I. Intestinal lymphangiectasia and protein losing enteropathy responding to small bowel resection. *Arch Dis Child* 1998; 78: 194.
63. Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, Blume ED, Mayer JE, Lock JE. Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1206-9.
64. Fujii T, Shimizu T, Takahashi K, et al. Fecal α -1-antitrypsin concentrations as a measure of enteric protein loss after modified Fontan operations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 577-80.
65. Lenz D, Hambsch J, Schneider P, et al. Protein-losing enteropathy in patients with Fontan circulation: is it triggered by infection? *Critical Care* 2003; 7: 185-90.
66. Shimizu T, Nagata S, Fujii T, et al. Enhanced production of interferon-gamma as a possible cause of protein-losing enteropathy after modified Fontan operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 504-7.