

Andrezza de Oliveira Mendes
Brenner Humberto Costa Fernandes
José Joelson Alves de Lima Júnior
Paulo Roberto Ramos Alves

Resumo Responsável por separar o coração das demais estruturas mediastinais, o pericárdio é uma cobertura fina que fornece suporte estrutural e tem um impacto hemodinâmico substancial no músculo cardíaco. Apesar de a função cardíaca normal se manter mesmo com sua ausência, o pericárdio doente pode ser uma condição difícil de manejar, representando, em alguns casos, com risco de morte. A etiologia da doença pericárdica é, muitas vezes, complexa ou permanece idiopática. Porém, microrganismos, (incluindo vírus e bactérias), doenças sistêmicas, insuficiência renal, cirurgia cardíaca e infarto do miocárdio prévios, trauma, dissecação da aorta radiação e, raramente, medicamentos têm sido associados às doenças pericárdicas. Os estágios das doenças pericárdicas podem ser determinados pela inflamação das camadas que envolvem o coração, o que pode levar a acúmulos anormais de líquido dentro do espaço pericárdico. Os sinais e sintomas das doenças pericárdicas, portanto, variam de acordo com a taxa de acúmulo de derrames em desenvolvimento e do prejuízo do enchimento cardíaco pela constrição pericárdica. O amplo espectro de achados, muitas vezes, torna o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios bastante desafiadores na prática clínica. Podendo se apresentar clinicamente como pericardite aguda, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e pericardite constrictiva, a doença pericárdica exige um diagnóstico baseado em um histórico detalhado e a realização de exames físicos juntamente com imagens eletrocardiográficas e multimodais técnicas, que vão desde a ecocardiografia até a ressonância magnética cardíaca, permitindo a escolha do tratamento mais eficaz.

Palavras-chave: Pericárdio. Pericardite. Derrame pericárdico. Tamponamento cardíaco. Inflamação.

1. Introdução

O pericárdio é uma cobertura fina que separa o coração das demais estruturas mediastinais. Fornece suporte estrutural, além de ter um impacto hemodinâmico substancial no coração, sendo formado por um tecido fibroso colágeno denso coberto por uma camada de células mesoteliais. O pericárdio seroso, nesse caso, é uma cobertura fechada, encontrada dentro do

pericárdio fibroso, composto por 2 camadas de membrana – uma camada interna (visceral), que adere ao coração e forma a cobertura externa conhecida como epicárdio, e uma camada externa (parietal), que reveste a superfície interna do pericárdio fibroso. O pericárdio visceral (epicárdio) é a superfície do próprio coração e consiste em uma camada fina de tecido fibroso coberto por células mesoteliais¹.

A camada serosa do pericárdio parietal é contínua, com a camada serosa do pericárdio visceral situada nos locais de fixação dos grandes vasos ou próximo a eles, resultando em dois tubos complexos – a aorta e o tronco pulmonar se concentram em um e as veias cava superior, inferior e as veias pulmonares no outro. Normalmente, o espaço entre o pericárdio visceral e parietal contém 15 a 35 ml de líquido seroso, distribuído nos sulcos atrioventriculares e interventriculares. O fluido pericárdico é produzido pelas células mesoteliais que revestem o pericárdio seroso e drena para os linfáticos circundantes. O objetivo do fluido é reduzir o atrito entre as duas camadas do pericárdio^{1,2}.

Nas reflexões entre os grandes vasos localizados na base do coração, a cavidade pericárdica forma 2 seios pericárdicos principais – o transverso e o oblíquo –, que se comunicam com diferentes recessos. O pericárdio normal é relativamente inelástico e não complacente, uma característica que resulta em aumentos abruptos da pressão intrapericárdica, com aumentos agudos de volume, também capaz de limitar a dilatação cardíaca e contribuir para a dependência interventricular. Na fase crônica, o acúmulo de líquido dentro do espaço pericárdico pode ser significativo devido às características de complacência aprimoradas².

Vários distúrbios sistêmicos e cardíacos pode causar lesão do pericárdio, podendo resultar em inflamação e exsudação de líquido. A inflamação pode gerar manifestações clínicas de pericardite aguda, pericardite recorrente/recidiva, derrame/tamponamento pericárdico e pericardite constritiva. O manejo depende dos fatores causadores, da gravidade da resposta inflamatória do pericárdio e da patologia resultante^{3,4}. As doenças pericárdicas são importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes com doença cardiovascular. Além das pericardites comumente relacionadas, outras condições importantes que comprometem o pericárdio são as massas pericárdicas benignas e malignas, os cistos pericárdicos, os divertículos e a ausência congênita do pericárdio⁵.

Nesse caso, o diagnóstico clínico pode ser obtido por meio de um exame detalhado, muitas vezes complementado por ecocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiografia, além de cateterismo potencialmente hemodinâmico, dependendo da natureza e gravidade dos sintomas. Embora essas ferramentas tenham um papel amplo e bem estabelecido no diagnóstico de doença pericárdica, modalidades mais recentes, como tomografia computadorizada cardíaca e ressonância magnética

cardiovascular, são métodos importantes para auxiliar na avaliação diagnóstica, que deve ser compreendida para a escolha do melhor método de tratamento^{5,6}.

2. Comprometimento do pericárdio

O pericárdio não é essencial para a sobrevivência e, de fato, pode estar ausente de forma congênita ou ser removido cirurgicamente como parte de uma estratégia de tratamento. Sua ausência congênita é uma anomalia rara, que pode envolver a ausência completa ou parcial. A maioria dos estudos de autópsia identificou ausência completa e defeitos parciais do lado esquerdo como mais comuns do que defeitos isolados do lado direito. A maioria dos casos é clinicamente silenciosa, mas há risco de estrangulamento cardíaco em um defeito parcial do lado esquerdo, que pode resultar em morte súbita cardíaca. Herniação do apêndice atrial esquerdo e do ápice do ventrículo esquerdo foram relatados com isquemia regional associada⁷.

Para pacientes sintomáticos ou com herniação evidente, a intervenção cirúrgica é necessária. O diagnóstico dessa anomalia pode ser sugerido por um impulso apical deslocado lateralmente e por achados característicos na ecocardiografia, incluindo dilatação do ventrículo direito, aumento da mobilidade do coração, orientação posterior do ápice, átrios alongados com ventrículos em forma de lágrima e regurgitação tricúspide, devido à obstrução anular^{7,8}.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cardíaca fornecem uma avaliação mais abrangente, e cada modalidade pode identificar a ausência da camada pericárdica e outros achados corroborativos, como levorotação e interposição de tecido pulmonar em locais normalmente cobertos por pericárdio^{7,8}. Defeitos adquiridos no pericárdio também carregam o risco de potencial herniação cardíaca. Um relato de caso descreve parada cardíaca em um paciente no final de um procedimento de pneumonectomia esquerda. A toracotomia de emergência revelou herniação do coração para a cavidade torácica esquerda, e somente após a redução da herniação a circulação espontânea foi restaurada⁸. Para prevenir possíveis complicações, as doenças pericárdicas devem ser identificadas e tratadas devidamente, exigindo, para isso, um conhecimento prévio de suas diferentes formas de manifestações.

3. Pericardites

A pericardite corresponde à inflamação das camadas pericárdicas, sendo a forma mais comum de doença pericárdica. Pode estar associado a derrame pericárdico, capaz de resultar em enchimento cardíaco prejudicado (tamponamento). A doença pode ser uma forma isolada ou uma manifestação cardíaca de um distúrbio sistêmico, como, por exemplo, doenças autoimunes ou inflamatórias. A pericardite pode ser gerada por causas infecciosas e não

infecciosas, embora muitas vezes seja idiopática^{9,10}. Sua apresentação clínica pode diferir substancialmente no tempo de apresentação, sintomas e prognóstico, sendo categorizada como aguda, incessante, recorrente ou crônica. A pericardite aguda é complicada por recorrências em 20 a 30% dos casos, e até 50% dos pacientes com um episódio recorrente de pericardite apresentam mais recorrências¹¹.

3.1 Pericardite aguda

Faltam dados epidemiológicos exatos para pericardite aguda, diagnosticada em 0,2% das admissões hospitalares cardiovasculares e é responsável por 5% das admissões em pronto-socorro por dor torácica na América do Norte e na Europa Ocidental^{12,13}. Nos países desenvolvidos, considera-se que os vírus sejam os agentes etiológicos mais prevalentes, pois um episódio de pericardite aguda é frequentemente precedido por uma síndrome gastrointestinal ou semelhante à gripe. Uma incidência aumentada de pericardite aguda foi observada durante o inverno^{12,13}.

Em estudo, Maisch et al¹⁴ constataram mostraram que apenas 14% dos casos de pericardite aguda são de origem infecciosa, seja viral ou bacteriana, com *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Parvovírus B19* e vírus *Epstein-Barr* entre os principais agentes. No estudo prospectivo de Gouriet et al¹⁵, nenhum diagnóstico etiológico foi fornecido em 55% dos casos, mas 1/5 dos casos de pericardite aguda foi classificado como síndrome pós-lesão cardíaca. Esta etiologia está aumentando progressivamente nos países desenvolvidos devido ao aumento do número de procedimentos cardíacos, como cirurgia cardíaca, inserção de marca-passo, ablação por radiofrequência, implante de válvula aórtica transcatereter e, raramente, intervenção coronária percutânea¹⁶⁻¹⁸.

Outras causas específicas são as doenças autoimunes, o hipotireoidismo (autoimune ou pós-cirúrgico) e câncer, decorrente de metástase de fonte primária (câncer de pulmão e mama e linfomas) ou radioterapia para câncer de tórax¹⁹⁻²¹. Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é a causa mais frequente de pericardite aguda, sendo a incidência de pericardite tuberculosa crescente nas últimas décadas como resultado da epidemia do HIV^{22,23}. Apesar das inúmeras tentativas de identificar uma causa precisa, a maioria dos casos de pericardite aguda é referida como idiopática, com muitos casos considerados de origem viral não diagnosticada ou relacionados a uma resposta imune a um vírus ou outros patógenos¹⁰.

3.1.1 Diagnóstico

Com base nas diretrizes atuais da European Society of Cardiology (ESC)⁸, manifestar pelo menos 2 de 4 desses sintomas é o suficiente para identificar o diagnóstico de pericardite aguda:

- 1) dor torácica;
- 2) atrito pericárdico;
- 3) alterações no eletrocardiograma (ECG); e
- 4) derrame pericárdico novo ou agravado.

Marcadores inflamatórios elevados, incluindo PCR, velocidade de hemossedimentação e elevação da contagem de glóbulos brancos; e inflamação do pericárdio verificada em tomografia computadorizada ou ressonância magnética cardíaca são recursos capazes de auxiliar o diagnóstico e monitorar a atividade da doença⁸.

3.1.1.1 Dor no peito

Dor torácica aguda de início rápido é o sintoma principal da pericardite aguda. Embora ela possa ser incômoda ou latejante, em muitos casos, basta o paciente sentar e se inclinar para frente para obter melhora. Também tem relação com inspiração respiratória, tosse e, às vezes, soluços. A dor que irradia para a crista do trapézio também é comum²⁴.

3.1.1.2 Exame físico

Geralmente, pacientes com pericardite aguda se sentem desconfortáveis ou ansiosos, podendo apresentar taquicardia sinusal e febre baixa. Causado pelo atrito entre as camadas inflamadas do pericárdio, o atrito pericárdico pode ser ouvido na borda esternal esquerda, sendo necessário, para isso, que o paciente esteja inclinado para frente ou apoiado nos cotovelos e joelhos. Quando uma doença sistêmica está associada à pericardite, as manifestações não cardíacas dessas doenças podem ser identificadas durante a avaliação clínica, a exemplo de perda de peso, sudorese noturna, erupção cutânea, artrite, entre outras²⁴.

3.1.1.3 Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas são resultantes da inflamação do epicárdio e miocárdio adjacente, pois o pericárdio parietal é eletricamente silencioso. Alterações sequenciais são observadas em quase 60% dos pacientes. A depressão do segmento PR com elevação do segmento ST são bastante específicas para pericardite. No entanto, até 40% dos pacientes apresentam alterações atípicas e não diagnósticas. Mudanças no eletrocardiograma (ECG) podem ser difusas ou localizadas, sendo a depressão do PR, muitas vezes, o único sinal registrado²⁴.

3.1.1.4 Biomarcadores

Atualmente, nenhum biomarcador específico para pericardite está disponível. Pelo menos 30% dos pacientes apresentam algum grau de

elevação da troponina I ou T cardíaca, confirmando o envolvimento do miocárdio subepicárdico^{25,26}.

Pacientes com miopericardite – pericardite com miocardite associada – apresentam troponina I ou T elevada ou sinais de envolvimento miocárdico identificados na ressonância magnética cardíaca RMC, sem anormalidades focais ou difusas da função do ventrículo esquerdo. A perimiocardite, por sua vez, se refere à síndrome inflamatória do miocárdio com evidência do envolvimento do miocárdio associada a um surgimento ou piora da motilidade deprimida focal ou difusa da parede do ventrículo esquerdo⁸. Ao contrário da síndrome coronariana aguda, a elevação da troponina I ou T não é um marcador de prognóstico negativo na miopericardite/perimiocardite²⁶.

Marcadores de inflamação – como PCR, velocidade de hemossedimentação e elevação da contagem de glóbulos brancos – são elevados em até 80% dos casos, mas não são sensíveis ou específicos para pericardite aguda. A PCR de alta sensibilidade, por sua vez, identifica pacientes com maior risco de recorrência²⁷.

3.1.1.5 Exames de imagem

A ecocardiografia é o primeiro e, muitas vezes, o único exame de imagem necessário em pacientes com pericardite aguda. Embora normal em 40% dos casos, esse teste é essencial para identificar complicações, como tamponamento ou pericardite constrictiva, sendo útil para monitorar a evolução do derrame pericárdico e a resposta à terapia médica. Além disso, permite quantificar o derrame pericárdico, descrito com base no espaço livre entre as camadas pericárdicas no final da diástole: trivial (visto apenas na sístole), pequeno (<10 mm), moderado (10 a 20 mm), grande (21 a 25 mm) e muito grande (>25 mm)²⁸.

A dimensão do fluido pericárdico ajuda a identificar pacientes com pericardite aguda com maior risco de complicações. Além disso, a ecocardiografia fornece uma avaliação em tempo real ao realizar uma drenagem pericárdica no cenário de derrame pericárdico grave ou tamponamento cardíaco. Também pode auxiliar a determinar disfunção ventricular, fator que sugere a presença de miocardite²⁹. Pacientes com envolvimento miocárdico mostram menor strain longitudinal e circunferencial nas 3 camadas miocárdicas e nos níveis basal, medioventricular e apical. A torção do ventrículo esquerdo também é menor do que em indivíduos normais, devido à menor rotação apical³⁰.

Quando a ecocardiografia transtorácica é subótima, a ecocardiografia transesofágica pode ser considerada. As limitações do exame correspondem à detecção de derrames loculados ou presença de coágulo, além da dificuldade de caracterização e quantificação precisas da quantidade de líquido pericárdico. A ecocardiografia tridimensional pode, porém, auxiliar na identificação e caracterização de derrames loculados²⁹.

Adjuvante em pacientes com pericardite, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é útil quando as imagens ecocardiográficas são ambíguas ou existe suspeita de envolvimento do miocárdio, fornecendo informações morfológicas e hemodinâmicas³¹. O realce tardio pelo gadolínio (RTG) oferece dados precisos sobre a presença e gravidade da inflamação pericárdica, com uma sensibilidade de quase 94%. O RTG está ausente ou é mínimo em condições fisiológicas, pois o pericárdio não é vascularizado, enquanto a pericardite aguda está associada à neovascularização. A medição de RTG pode ajudar a identificar indivíduos com alto risco de complicações, sendo os casos de múltiplas recorrências e maior RTG correspondentes a uma taxa de remissão clínica reduzida³².

A RMC pode ser indicada quando ocorre alguma dúvida ou em pacientes com múltiplas recidivas, reduzindo, com isso, a incidência de recorrências e a administração de medicamentos, principalmente de corticosteroides³³.

3.1.1.6 Diagnóstico diferencial

Durante a avaliação da dor torácica, outros diagnósticos além da pericardite devem ser descartados. Febre (>38°C), início subagudo, derrame pericárdico (>20 mm na ecocardiografia), tamponamento cardíaco e falta de resposta à terapia anti-inflamatória após 1 semana de tratamento estão associados a um pior prognóstico. Pacientes com essas características, assim como aqueles com risco aumentado de tamponamento e constrição, devem ser hospitalizados. Outros preditores menores de pior prognóstico são imunossupressão, trauma e anticoagulação oral^{19,27}.

3.1.2 Tratamento da pericardite aguda

3.1.2.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

São recomendados com base na experiência clínica, embora nenhum ensaio clínico randomizado tenha comprovado sua eficácia na pericardite aguda. Durante um episódio agudo, a dose recomendada de ibuprofeno oral é de 600 a 800 mg a cada 8 horas, podendo a indometacina oral (50 mg) a cada 8 h também ser utilizada³⁴. O cetorolaco, por sua vez, é uma alternativa para pacientes impossibilitados de tomar a medicação oral ou com dor intensa. Seu uso, porém, deve ser limitado a no máximo 5 dias³⁵.

Doses de 750 a 1.000 mg de aspirina, 3 vezes/dia, podem ser administradas em pacientes com doença arterial coronariana³⁶. Foi demonstrado que os AINEs aumentam 3,8 vezes o risco de úlceras gastrointestinais em comparação a pacientes não submetidos a esse tipo de tratamento. Outras toxicidades relacionadas aos AINEs incluem sangramento, hipertensão arterial e insuficiência renal³⁷.

3.1.2.2 Colchicina

Seu conhecido efeito anti-inflamatório bloqueia a polimerização da tubulina, com conseqüente comprometimento da montagem dos microtúbulos, inibindo a formação do inflamassoma e a liberação de citocinas nos glóbulos brancos, especialmente nos granulócitos³⁸. A dose ajustada ao peso é recomendada em pacientes com pericardite aguda, além de aspirina ou outro AINE. Embora os AINEs sejam gradualmente descontinuados quando a dor desaparece e a PCR normaliza, a continuidade do tratamento com ou sem redução do colchicina deve ser considerada para prevenir a persistência e recorrência dos sintomas. Com a resolução dos sintomas e normalização da PCR (<3,0 mg/l), a dose pode ser reduzida³⁹.

O benefício da colchicina está bem estabelecido tanto na pericardite aguda quanto na recorrente. O estudo COLchicine for acute PERicarditis (COPE), realizado com pacientes com um primeiro episódio de pericardite aguda, mostrou que a colchicina reduziu de forma significativa a persistência dos sintomas em 72 horas e a taxa de recorrência⁴⁰. O efeito adverso mais comum do medicamento é a intolerância gastrointestinal, levando à descontinuação em 5% a 8% dos pacientes, sendo a mielossupressão e anemia aplástica raras nas doses recomendadas (0,5 a 1,2 mg por dia)⁴¹. A toxicidade neuromuscular foi registrada em um risco aumentado com drogas que inibem a glicoproteína-P. Pacientes com mais de 70 anos e aqueles com peso <70 kg, por sua vez, devem receber uma dose personalizada³⁹.

3.1.2.3 Corticosteroides

Corticosteroides sistêmicos (prednisona) têm sido usados, principalmente, como tratamentos de segunda ou terceira linha. Em estudos retrospectivos, seu uso foi associado a um curso mais prolongado da doença e a um maior risco de recorrência. No estudo CORE⁴², o uso de corticosteroides foi um fator de risco independente para recorrências com um aumento de 4,3 vezes no risco. Em meta-análise, Lotrionte et al⁴³ confirmaram a associação do uso de corticosteroides com o risco de recorrência, observando que baixas doses de corticosteroides eram superiores a altas doses, indicando uma possível relação causa-efeito, possivelmente, devido a um déficit na infecção viral.

O tratamento com baixas doses de corticosteroide, baseadas no peso, foi relacionada menores índices de recorrência ou falha do tratamento, hospitalizações e efeitos adversos em comparação com altas doses. A redução rápida do tratamento com corticosteroides também é relevante para a redução nas taxas de recorrência⁴⁴. Sendo assim, os corticosteroides devem ser usados para casos com resposta incompleta, falha a outras terapias anti-inflamatórias ou indicações específicas, como, por exemplo, pericardite associada a inibidores de checkpoint imunológico e pericardite associada a doenças autoimunes⁸.

3.1.2.4 Bloqueadores de IL-1

O antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) provou ser benéfico na pericardite recorrente no ensaio clínico randomizado conduzido por Brucato et al⁴⁵, enquanto Kougkas et al⁴⁶, em relato de caso de 3 pacientes, verificaram que um anticorpo monoclonal humano ligando seletivamente IL-1 β (canaquinumabe) foi eficaz em pacientes com pericardite decorrente da doença de Still. Porém, no relato de caso de Theodoropoulou et al⁴⁷, referente a um paciente pediátrico com pericardite recorrente dependente de corticosteroide, o canaquinumabe foi associado à falha do tratamento, enquanto a resolução dos sintomas ocorreu com o início de anakinra, que bloqueia a ação tanto da IL-1 α quanto da IL-1 β .

3.1.2.5 Terapia antimicrobiana

O tratamento da pericardite tuberculosa exige o uso de diversos medicamentos durante vários meses. A administração de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, por exemplo, é recomendada por ≤ 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina por 4 meses. O objetivo da terapia prolongada é erradicar a micobactéria e prevenir o desenvolvimento de pericardite constrictiva⁴⁸. Corticosteroides e pericardiectomia, por sua vez, devem ser considerados em pacientes selecionados. O tratamento antiviral específico é indicado em caso de pericardite associada a viremia documentada, particularmente em pacientes imunocomprometidos⁴⁹.

3.1.3 Envolvimento miocárdico

A hospitalização é recomendada em pacientes com envolvimento do miocárdio⁸. Em modelos animais de miocardite, os AINEs mostraram aumentar a mortalidade^{50,51}. Com isso, uma dose menor é sugerida pela ESC⁸, sendo a segurança dos AINEs mais recentemente confirmada⁵².

3.1.4 Prognóstico

O prognóstico da pericardite é determinado pela etiologia. As pericardites idiopáticas e virais têm um prognóstico benéfico, mas também podem estar associadas a um risco significativo de recorrência³, enquanto a pericardite purulenta e neoplásica geralmente apresenta um curso clínico diferente e taxas de mortalidade relatadas entre 20 e 30%^{53,54}. A pericardite com envolvimento miocárdico tem prognóstico mundial favorável, com normalização da função ventrículo esquerdo em quase 90% dos pacientes em 12 meses e sem aumento do risco de morte. A pericardite recorrente, por sua vez, é a complicação mais comum e problemática da pericardite aguda na prática clínica, juntamente com a pericardite constrictiva e o tamponamento²⁶.

3.2 Pericardite recorrente

Até 30% dos pacientes com pericardite aguda apresentam recorrência após um período inicial sem sintomas de 4 a 6 semanas, principalmente se não forem tratados com colchicina³. Considera-se que a etiologia da pericardite recorrente seja um fenômeno imunomediado, relacionado a um tratamento incompleto da doença e não a uma infecção viral recorrente⁵⁵. Esse fato é comprovado pelo tempo até o evento, pela evidência de anticorpos não específicos do órgão e pela boa resposta à corticoterapia⁵⁶. Os fatores associados a um risco aumentado de recorrência são sexo feminino, uso prévio de corticosteroides e recorrências anteriores frequentes^{40,42}.

3.2.1 Diagnóstico

Não há diferenças claras em relação à apresentação clínica entre pericardite aguda e recorrente. Porém, um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas e evidências de nova inflamação pericárdica são necessários para o diagnóstico⁵⁶.

3.2.2 Tratamento

3.2.2.1 Colchicina

Dados de uma meta-análise de 5 ensaios clínicos controlados realizados com pacientes diagnosticados com pericardite recorrente mostraram uma redução significativa nas recorrências após o uso de colchicina⁵⁷.

3.2.2.2 Corticosteroides

Baixas doses de corticosteroides em são frequentemente usadas e relacionadas a um tratamento bem-sucedido, embora um número significativo de pacientes se torne dependente desse medicamento^{44,45,58}.

3.2.2.3 Bloqueadores de IL-1

O bloqueio da IL-1 com anakinra é benéfico para o tratamento da pericardite recorrente, conforme demonstrado por ensaios clínicos⁴⁵ e no estudo randomizado controlado Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis (AIRTRIP), que avaliou pacientes com pericardite recorrente, resistentes à colchicina e dependentes de corticoterapia, que receberam anakinra por 60 dias, seguidos por randomização para anakinra 100 mg/dia ou placebo por mais 6 meses. Uma diferença estatística no benefício no grupo anakinra em comparação com o placebo foi encontrada sem qualquer aumento no risco de infecções graves⁵⁹.

As principais vantagens da anakinra são o rápido início de efeito e a capacidade de retirada rápida dos corticosteroides. As desvantagens incluem

longa duração da terapia e custos mais elevados. Um estudo de fase 2 de acompanhamento de 24 semanas com riloncept, uma proteína de fusão quimérica recombinante que atua como uma armadilha para IL-1 α e IL-1 β , em 16 pacientes com pericardite recorrente e terapia médica completa, mostrou uma diminuição na dor torácica e nos níveis de PCR após a primeira injeção⁶⁰.

3.2.2.4 *Imunossupressores adicionais*

Imunossupressores foram usados como agentes poupadores de corticosteroides. A azatioprina demonstrou eficácia no tratamento de longo prazo com altas doses de corticosteroides⁶¹, enquanto o metotrexato e o micofenolato de mofetil são eficazes e bem tolerados em pacientes com pericardite recorrente idiopática não responsiva a corticosteroides, dependentes de ou com efeitos adversos relacionados ao medicamento⁶².

3.2.2.5 *Pericardiectomia*

Deve ser a última opção nos casos refratários. Identificar o perfil do paciente, o momento ideal para o procedimento e as possíveis complicações ainda são considerados desafios, com dados clínicos obtidos apenas nos últimos anos^{63,65}. A pericardiectomia é recomendada para pacientes com qualidade de vida comprometida ou dor torácica refratária, apesar da duração da melhor terapia médica administrada⁶⁵. O risco de mortalidade permanece considerável, especialmente em pacientes idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal pré-operatória, irradiação torácica e cirurgia cardíaca prévia. Embora a dor geralmente melhore de forma significativa, a dor torácica residual após a cirurgia pode persistir^{63,65}.

3.3 Tamponamento cardíaco

É caracterizado pelo acúmulo de líquido pericárdico sob pressão. À medida que o derrame pericárdico aumenta, o movimento do pericárdio parietal diminui. O tamponamento ocorre quando todas as câmaras cardíacas são comprimidas em decorrência do aumento da pressão intrapericárdica, comprometendo o retorno venoso sistêmico ao átrio direito. O aumento da pressão intrapericárdica diminui a pressão transmural miocárdica e as câmaras cardíacas tornam-se menores, com redução da complacência diastólica das câmaras, do débito cardíaco e da pressão arterial⁶⁶.

Apesar do tamponamento, grande parte da queda inspiratória da pressão torácica é transmitida pelo pericárdio para o lado direito do coração, resultando em aumento do retorno venoso sistêmico, com inspiração e distensão do ventrículo direito. Uma vez que a pressão intrapericárdica é alta o suficiente, o pericárdio impede a expansão da parede livre do ventrículo direito. A expansão é limitada ao septo interventricular, resultando em abaulamento do ventrículo direito para o ventrículo esquerdo e,

consequentemente, em redução da complacência do ventrículo esquerdo e diminuição do enchimento do ventrículo esquerdo durante a inspiração^{66,67}.

As ocorrências de tamponamento podem ser agudas, subagudas, regionais ou caracterizadas por baixa pressão. O tamponamento agudo é súbito, com risco de morte se não for tratado de forma rápida. É frequentemente associado à hipotensão, dor torácica e dispneia. O tamponamento cardíaco deve ser considerado em pacientes em choque cardiogênico, especialmente se apresentarem aumento da pressão venosa jugular ou atividade elétrica sem pulso. Nas últimas décadas, os procedimentos cardíacos invasivos se tornaram uma das causas mais comuns de tamponamento agudo, pois requerem anticoagulação, intraprocedimento e acesso ao átrio esquerdo por meio de punção transeptal, elevando, com isso, o risco de derrame pericárdico e tamponamento⁶⁸.

3.3.1 Características clínicas e de imagem

O exame físico pode mostrar sinais de comprometimento hemodinâmico, conhecido como tríade de Beck, caracterizado por hipotensão, distensão da veia jugular e abafamento de bulhas cardíacas. A taquicardia é o sinal mais sensível, enquanto o pulso paradoxal é o mais específico. Um atrito pericárdico geralmente não é detectável, devido à presença de uma grande quantidade de líquido. Uma diminuição na amplitude dos complexos QRS no ECG pode ser observada, assim como alternâncias elétricas em complexos QRS, que podem se desenvolver para a flutuação do coração dentro do derrame pericárdico⁶⁹.

3.3.2 Prognóstico

Depende da etiologia e do grau de comprometimento hemodinâmico. Os derrames bacterianos, tuberculosos, relacionados ao câncer e às doenças do tecido conjuntivo têm pior prognóstico do que os derrames que complicam a pericardite idiopática. O tamponamento cardíaco é uma ameaça à vida, sendo necessário tratamento imediato⁶⁹.

3.3.3 Tratamento

O tratamento corresponde à drenagem do conteúdo pericárdico guiada por imagem. A drenagem cirúrgica é recomendada para pacientes com sangramento intrapericárdico, com hemopericárdio coagulado ou condições torácicas que tornem a drenagem da agulha difícil, ineficaz ou onde se espera a recorrência de um grande derrame e tamponamento. Nesse caso, muitas vezes é utilizada uma janela pericárdica, criando uma comunicação com o espaço pleural. A ventilação mecânica com pressão positiva nas vias aéreas deve ser evitada em pacientes com tamponamento^{70,71}.

3.4 Pericardite constritiva

É uma condição potencialmente curável em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção normal. Porém, nem sempre é bem avaliada, sendo subdiagnosticada devido à dificuldade em diferenciá-la da cardiomiopatia restritiva ou de outras condições responsáveis por insuficiência cardíaca direita. Mesmo após ecocardiografia bidimensional doppler, tomografia computadorizada, RMC e cateterismo cardíaco convencional, o diagnóstico pode permanecer ambíguo. Por meio dos avanços em imagens não invasivas, o diagnóstico definitivo de pericardite constritiva, no entanto, tem se tornando mais fácil^{72,73}.

A pericardite constritiva pode ocorrer após qualquer processo de doença pericárdica. Nos países desenvolvidos, causas idiopáticas e cirurgia cardíaca são as 2 etiologias subjacentes mais predominantes, seguidas por pericardite e radioterapia mediastinal^{73,74}, enquanto nos países em desenvolvimento, assim como em pacientes imunossuprimidos, a tuberculose é uma das principais causas de pericardite constritiva. Suas causas diversas incluem doença do tecido conjuntivo, malignidade, trauma, medicamentos, asbestose, sarcoidose e pericardite urêmica⁷⁵.

Essa condição limita o enchimento diastólico e resultam e insuficiência cardíaca diastólica, com função sistólica global relativamente preservada. O enchimento diastólico é restringido por um pericárdio inelástico, após uma expansão inicial do miocárdio. O limite superior do volume ventricular é restringido por um pericárdio inflamado, cicatrizado ou calcificado^{75,76}.

3.4.1 Diagnóstico

Geralmente é feito por ecocardiografia doppler em pacientes com histórico e achados físicos sugestivos de pericardite constritiva. Os sintomas clínicos não são específicos e incluem fadiga, intolerância ao exercício, dispneia, anorexia e perda de peso. O exame físico pode mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita⁷³.

3.4.1.1 Biomarcadores e testes de imagem

Altos níveis de PCR e velocidade de hemossedimentação indicam uma resposta mais favorável ao tratamento anti-inflamatório. Os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) tendem a ser mais baixos em comparação com pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca. Não é incomum encontrar uma associação entre pericardite constritiva e uma doença miocárdica subjacente, apresentando altos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP)⁷⁷.

A radiografia de tórax mostra calcificação pericárdica em 25 a 30% dos casos e a ecocardiografia pode mostrar derrame concomitante em 30 a 40% dos pacientes. Além disso, é possível observar um ressalto septal

diastólico e o deslocamento septal respirofásico, devido à dependência interventricular^{78,79}.

A RMC tem um papel na avaliação de pacientes com suspeita de constrição quando a ecocardiografia é inconclusiva, como em pacientes com radioterapia prévia³¹. A presença de inflamação pericárdica ativa é o melhor preditor de reversibilidade da constrição com tratamento anti-inflamatório. A avaliação do RTG, portanto, pode ser útil na identificação de pacientes que podem responder melhor à terapia⁸⁰.

3.4.2 Tratamento

Quando há sinais laboratoriais ou de imagem de inflamação ativa, o tratamento anti-inflamatório é indicado. A redução da frequência cardíaca com bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos, ou possivelmente ivabradina, pode melhorar os sintomas em pacientes com taquicardia em repouso⁸¹. Casos crônicos com sintomas persistentes, de classe funcional III ou IV da New York Heart Association, e refratários ao tratamento, podem ser submetidos à pericardiectomia, embora sobrecarregada por uma mortalidade operatória significativa⁸². A pericardite constrictiva de longa duração em pacientes com baixa fração de ejeção e insuficiência cardíaca, por sua vez, pode levar a resultados cirúrgicos adversos, sendo o tratamento sintomático recomendado para esses casos⁸.

3.4.3 Prognóstico

Preditores de sobrevida geral ruim são irradiação torácica prévia, disfunção renal crônica, pressão arterial pulmonar sistólica mais alta, função sistólica ventricular esquerda anormal, nível sérico de sódio mais baixo e idade avançada. Se não for tratada, o prognóstico da pericardite constrictiva sintomática é ruim⁷⁶.

3.5 Pericardite efusiva-constrictiva

É uma condição clínica única, que consiste em derrame pericárdico e pericardite constrictiva. O paciente apresenta derrame pericárdico e evidência de aumento da pressão de enchimento com tamponamento ou constrição cardíaca. A evacuação do líquido pericárdico pode resultar na resolução da fisiologia constrictiva devido à diminuição da pressão intrapericárdica. Porém, em alguns casos, a hemodinâmica constrictiva ainda pode persistir mesmo após a remoção do derrame pericárdico⁸³.

A pericardite efusiva-constrictiva pode ser tratada por pericardiocentese por cateter ou drenagem cirúrgica e pericardiectomia. No entanto, nos pacientes nos quais a pericardite constrictiva é decorrente de inflamação reversível do pericárdio, o derrame pericárdico pode desaparecer após o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios, sendo essa condição conhecida como pericardite constrictiva transitória⁸⁴.

Esta fase constritiva transitória pode durar 2 a 3 meses, antes de se resolver gradualmente, espontaneamente ou com tratamento com agentes anti-inflamatórios. Quando a hemodinâmica e os achados típicos de constrição se desenvolvem em pacientes com pericardite aguda, o tratamento inicial deve ser com AINEs durante 2 a 3 semanas. Se não houver resposta, o tratamento com corticosteroides pode ser considerado em pacientes em que a infecção não é a etiologia subjacente da pericardite. Os corticosteroides podem ser administrados por 1 a 2 meses, com redução gradual durante 6 a 8 semanas^{83,84}.

3.6 Derrame pericárdico

A estabilidade hemodinâmica do coração e do pericárdio é mantida pelo líquido pericárdico de cerca de 10 a 50 ml. O fluido atua como um lubrificante entre as duas camadas do pericárdio, permitindo o movimento sem atrito das câmaras cardíacas e sem interromper a atividade e a posição das estruturas circundantes no mediastino. A drenagem interrompida do líquido pericárdico (transudato) ou produção excessiva (exsudato), devido a mecanismos inflamatórios ou não inflamatórios, leva ao acúmulo de líquido no saco pericárdico. O acúmulo de líquido > 50 ml é classificado como derrame pericárdico que se manifesta como condição hemodinâmica comprometida. Infecções causadas por vírus ou bactérias, lesões cardiovasculares, hipotireoidismo, insuficiência renal e outras comorbidades subjacentes ou condições idiopáticas contribuem para o acúmulo líquido no saco pericárdico^{85,86}.

3.6.1 Diagnóstico

Exames de imagem são utilizados na avaliação primária do derrame pericárdico, que deve se concentrar na análise do tamanho do derrame, sua progressão para tamponamento cardíaco, na presença de pericardite coexistente, na duração do derrame e em possíveis doenças subjacentes que podem ser a causa do derrame, como, por exemplo, câncer, tuberculose, doenças inflamatórias e distúrbios metabólicos⁸⁷. Como muitos pacientes apresentam dor torácica e dispneia, a radiografia de tórax geralmente é realizada em ambientes clínicos, porém, algumas vezes, não é capaz de reconhecer o derrame pericárdico⁸⁸.

Os ECG também auxiliam a estabelecer um diagnóstico diferencial de derrame pericárdico. Pequenos derrames são representados por alterações inespecíficas do segmento ST, enquanto grandes derrames ou tamponamento cardíaco são mostrados na alternância elétrica, uma indicação insensível, mas específica. Esse achado se refere a alterações batimento nos complexos QRS atribuíveis ao movimento do coração no líquido pericárdico. Além disso, depressões de PR ou elevações difusas de ST podem ser observadas em derrame pericárdico relacionado à pericardite⁸⁹.

Durante décadas, a ecocardiografia transtorácica se mantém como a modalidade diagnóstica de escolha para a avaliação do derrame pericárdico⁸, fornecendo uma análise detalhada do seu tamanho e sua localização do derrame, assim como a progressão para tamponamento cardíaco⁸⁹. O derrame pericárdico se apresenta como um líquido anecoico, localizado entre o pericárdio e o epicárdio. Derrames com coágulo ou exsudato, por sua vez, tem aspectos variados. Esses achados são diferenciados da gordura epicárdica, que se desloca com o miocárdio durante o ciclo cardíaco e é mais hiperecoica. Caso o derrame pericárdico seja observado somente durante a sístole, ele é classificado como fisiológico⁹⁰.

O tamanho do derrame pode observado na ecocardiografia, estimando as proporções cardíacas no final da diástole. Weitzman et al⁹¹ classificam os derrames por tamanho da seguinte forma:

Pequenos = <10 mm;

Moderados = 10–20 mm;

Grandes = 20–25 mm; e

Muito grandes = >25 mm.

A ecocardiografia também permite avaliar o tamponamento cardíaco, identificando condições em que as pressões intracardíacas são menores do que as intrapericárdicas. Consequentemente, colapso ou inversão da parede livre do átrio direito durante a sístole; colapso da parede livre do ventrículo direito na diástole; elevação do septo para dentro do ventrículo direito durante a expiração e ventrículo esquerdo durante a inspiração; maior fluxo pela válvula mitral durante a expiração e da válvula tricúspide durante a inspiração indicam a presença de tamponamento pericárdico⁸⁶.

O derrame pericárdico maligno é uma complicação grave de tumores malignos com incidência de 10 a 21% na autópsia. Por isso, pacientes oncológicos são aconselhados a realizar monitoramento ecocardiográfico contínuo antes, durante e após o término da terapia. Devido aos efeitos deletérios duradouros da radioterapia, a avaliação ecocardiográfica precisa ser contínua⁹².

Embora a ecocardiografia seja a modalidade de diagnóstico por imagem de escolha, a tomografia computadorizada pode ser realizada para fornecer detalhes mais precisos sobre a localização, extensão e quantidade do líquido pericárdico, ou quando o derrame é complexo ou apresenta coágulos. O exame permite identificar uma possível neoplasia torácica e gordura epicárdica, além de fazer uma clara distinção entre espessamento pericárdico e derrame pericárdico e definir com precisão áreas que são difíceis de discernir com a ecocardiografia. Suas vantagens também incluem a capacidade de diferenciar o derrame pericárdico de condições com

apresentações semelhantes, como derrames pleurais, atelectasia do lobo inferior e anormalidades do mediastino⁸⁵.

Assim como a tomografia computadorizada, a RMC identifica coágulos ou derrames loculados complexos. Possui a capacidade de classificar derrame pericárdico e massas associadas e oferece detalhes das relações anatômicas e hemodinâmicas do pericárdio enquanto avalia qualquer inflamação concomitante do pericárdio e miocárdio. Somente pacientes com limitações devem ser encaminhados para RMC, incluindo indivíduos com janelas acústicas, resultados ecocardiográficos indefinidos para doença constrictiva ou com inflamação pericárdica persistente⁹⁰.

A pericardiocentese não é essencial para o diagnóstico da causa subjacente do derrame pericárdico. O procedimento é indicado somente em casos de tamponamento ou derrame cardíaco com suspeita de etiologia bacteriana ou neoplásica⁸. As análises diagnósticas incluem investigação da química geral, citologia, biomarcadores (marcadores tumorais, adenosina deaminase e IFN-gama), reação em cadeia da polimerase para agentes infecciosos específicos e avaliação microbiológica (coloração de bacilos ácido-resistentes, culturas de micobactérias, culturas aeróbias e anaeróbicas)⁸⁷. Testes diagnósticos adicionais são necessários quando a etiologia subjacente não é evidente. Os procedimentos, nesse caso, correspondem a testes cutâneos para tuberculose, triagem para neoplasias, doenças autoimunes, doenças da tireoide, outros distúrbios metabólicos e análises laboratoriais para outras infecções. A pericardiocentese não é indispensável e não fornece um diagnóstico específico, exceto para etiologias bacterianas e metastáticas⁸⁵.

Em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a ecocardiografia transtorácica à beira do leito é fundamental para fornecer informações sobre a progressão do derrame pericárdico para tamponamento cardíaco, reduzindo o risco de diagnóstico tardio e, com isso, as taxas de mortalidade e morbidade. Também permite verificar possíveis anormalidades cardíacas em situações de emergência, a exemplo de espessamento da parede ventricular esquerda, pequeno derrame pericárdico, disfunção das estruturas valvares e dilatações das câmaras cardíacas⁹⁴.

3.6.2 *Tratamento*

Estratégias invasivas e não invasivas são utilizadas para controlar o derrame pericárdico, considerado uma emergência cardíaca. O líquido acumulado no pericárdio pode ser retirado por meio da pericardiocentese, técnica em que uma agulha e um pequeno cateter são usados para drenar o excesso de líquido do saco pericárdico. A escolha dos procedimentos para a remoção desse excesso de líquido, no entanto, é determinada pela etiologia e tamanho do derrame. O derrame pericárdico idiopático agudo ou o derrame pericárdico seguido de pericardite viral, por exemplo, podem ser tratados por

meio de uma pericardiocentese simples, reduzindo a ocorrência de tamponamento⁹⁵.

Sob anestesia local, a pericardiocentese é realizada com fluoroscopia ou orientação ecocardiográfica. A técnica guiada por ecocardiografia é amplamente utilizada, devido ao rápido acesso à beira do leito e segurança. Em um estudo com 1.000 pacientes, essa abordagem se mostrou bem-sucedida em cerca de 97% dos casos⁹⁶. No derrame loculado, a pericardiocentese ecoguiada com fluoroscopia simultânea é auxiliada pelo fenômeno do halo, que demarca de forma precisa a sombra do coração, proporcionando uma abordagem mais segura⁹⁷. Taquicardia ventricular, lesão de vasos intercostais, laceração de câmara e pneumotórax, e mortalidade são alguns riscos desse procedimento, também associado a um alto índice de recorrência. Nesse caso, muitas vezes ele é usado somente para fins diagnósticos, com estágios posteriores da doença sendo tratados com outros métodos cirúrgicos de baixo risco, como janela pericárdica, drenagem por cateter pericárdico ou terapias esclerosantes⁹⁸.

Nos casos em que a pericardiocentese pode se tornar um procedimento de alto risco – como em pacientes com derrame pericárdico maligno e recorrente – a janela pericárdica é uma alternativa mais segura⁹⁰. Essa técnica é considerada eficaz para evitar derrames recorrentes no longo prazo, permitindo que, por meio da excisão do pericárdio, o líquido acumulado drene diretamente para o mediastino (drenagem subxifóide) ou para a cavidade torácica (drenagem transpleural). A janela pericárdica pode ser realizada via cirurgia cardíaca convencional ou videotoracoscopia⁹⁹.

Além das estratégias invasivas, o tratamento de casos críticos, especificamente de recorrência de derrame pericárdico maligno, é realizado com a administração de medicamentos. Colchicina, bleomicina, doxiciclina, tetraciclina, cisplatina, entre outros, são usados para induzir adesão inflamatória das camadas pericárdicas, evitando reacúmulo do fluido pericárdico. A terapia esclerosante no derrame pericárdico maligno, portanto, é considerada um recurso eficaz, pois, muitas vezes, o paciente permanece sem diagnóstico até que o tamponamento cardíaco comprometa sua estabilidade hemodinâmica¹⁰⁰.

3.6.3 Prognóstico

O prognóstico do derrame pericárdico é determinado pela etiologia subjacente. Por isso, as terapias devem ser direcionadas aos fatores causais específicos. Prognóstico desfavorável, com alta taxa de mortalidade, é observado na pericardite fúngica ou bacteriana, enquanto na pericardite idiopática/viral a estimativa é favorável. Pacientes com derrame pericárdico neoplásico apresentam um prognóstico particularmente desfavorável, decorrente do avanço da doença. No caso de derrame pericárdico secundário a doenças do tecido conjuntivo, o prognóstico depende da gravidade do

quadro. O derrame pericárdico idiopático crônico tem prognóstico favorável, mas com risco associado de tamponamento⁹⁵.

3.7 Ausência congênita do pericárdio

Trata-se de uma condição muito rara, geralmente assintomática, em que uma parte do pericárdio está ausente, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino. Com desvio cardíaco extremo para a esquerda, em raras ocasiões o paciente pode sentir dor torácica sem esforço ou pulsação cardíaca proeminente. Como o coração se desloca para a esquerda, o movimento cardíaco é exagerado, principalmente o da parede posterior do ventrículo esquerdo. A ausência congênita do pericárdio está associada à comunicação interatrial, valva aórtica bicúspide e a cistos broncogênicos. São raros os casos que a herniação das câmaras cardíacas, por meio de um defeito parcial do pericárdio, resulta em morte súbita decorrente de uma possível isquemia acentuada por compressão da artéria coronária. O fechamento do defeito pericárdico é indicado para pacientes sintomáticos. O diagnóstico de ausência congênita do pericárdio pode ser confirmado com tomografia computadorizada ou RMC¹⁰¹.

3.8 Cisto pericárdico

É uma anormalidade estrutural benigna do pericárdio, geralmente detectada como uma lesão de massa incidental na radiografia de tórax de um paciente assintomático. Pode ser encontrado no ângulo costofrênico direito, assim como no ângulo costofrênico esquerdo, hilo ou mediastino superior. O diagnóstico diferencial inclui tumor maligno, alargamento das câmaras cardíacas e hérnia diafragmática. Na imagem cardíaca, o cisto pericárdico aparece como uma estrutura ligada ao coração. Ecocardiografia bidimensional, tomografia computadorizada ou RMC ajudam a diferenciar cistos pericárdicos de outros tumores sólidos. Em pacientes assintomáticos, nenhum tratamento é necessário¹.

Referências

1. Roberts WC. Pericardial heart disease: Its morphologic features and its causes. *Proceedings*. 2005;18(1):38–55.
2. Freeman GL, Lewinter MM. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilation in dogs. *Circ Res*. 1984;54(3):294–300.
3. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincheri R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121(7):916–928.
4. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American society of echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: Endorsed by the society for cardiovascular magnetic

resonance and society of cardiovascular computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965–1012.

5. Yared K, Baggish AL, Picard MH, et al. Multimodality imaging of pericardial diseases. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3:650–660.

6. Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2012;37:75–118.

7. Buoro S, Seghezzi M, Baigorria Vaca MDC, Manenti B, Moioli V, Previtali G, et al. Comparison between optical microscopy and automation for cytometric analysis of pericardial fluids in a cohort of adult subjects undergoing cardiac surgery. *J Clin Pathol.* 2019;72:493–500.

8. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Bar'on-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36:2921–2964.

9. Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin.* 2017;35:615–622.

10. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13:839–844.

11. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369:1522–1528.

12. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherro R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121:916–928.

13. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation.* 2014;130:1601–1606.

14. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013;18:317–328.

15. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med.* 2015;128:784 e1–8.

16. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168:648–652.
17. Llubani R, Bohm M, Imazio M, Fries P, Khreish F, Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2:107.
18. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108:1183–1187.
19. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115:2739–2744.
20. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart.* 2019;105:1027–1033.
21. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20:60.
22. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart.* 2007;93:1176–1183.
23. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart.* 2019;105:180–188.
24. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;351:2195–202.
25. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J.* 2000;21:832–836.
26. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation.* 2013;128:42–49.
27. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;123:1092–1097.
28. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular

imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:965–1012.

29. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:954–970.

30. Leitman M, Bachner-Hinenzon N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography.* 2011;28:548–555.

31. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2311–2328.

32. Kumar A, Sato K, Yzeiraj E, et al. Quantitative pericardial delayed hyperenhancement informs clinical course in recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:1337–1346.

33. Alraies MC, AlJaroudi W, Yarmohammadi H, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance guided management in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol.* 2015;115:542–547.

34. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1042–1046.

35. Arunasalam S, Siegel RJ. Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis with ketorolac tromethamine: a parenteral nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Am Heart J.* 1993;125: 1455–8.

36. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.

37. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093–2099.

38. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine— update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341–350.
39. Schwier NC, Coons JC, Rao SK. Pharmacotherapy update of acute idiopathic pericarditis. *Pharmacotherapy*. 2015;35:99–111.
40. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012–2016.
41. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2014;383:2232–2237.
42. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for Recurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987–1991.
43. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J*. 2010;160:662–670.
44. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667–671.
45. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1906–1912.
46. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with longterm follow-up. *Rheumatology*. 2018;57:1494–1495.
47. Theodoropoulou K, vS-G A, Bressieux-Degueldre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13(1):P155.
48. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM*. 2004;97:525–535.

49. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD000526.
50. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990;116:116–120.
51. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1078–1082.
52. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart*. 2019;6:e000990.
53. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med*. 1975;59:68–78.
54. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1661–1665.
55. Brucato A, Valenti A, Maisch B. Acute and recurrent pericarditis: still idiopathic? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2775.
56. Imazio M, Trincherò R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med*. 2007;8:404–410.
57. Imazio M, Brucato A, Forno D, et al. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012;98:1078–1082.
58. Farand P, Bonenfant F, Belley-Cote EP, Tzouannis N. Acute and recurring pericarditis: More colchicine, less corticosteroids. *World J Cardiol*. 2010;2:403–407.
59. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev*. 2019;18:627–631.
60. Klein A, Lin D, Cremer P, et al. Rilonacept in recurrent pericarditis: first efficacy and safety data from an ongoing phase 2 pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):1261.

61. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol.* 2011;147:477–478.
62. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev.* 2019;18:621–626.
63. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:448–458.
64. Vistarini N, Chen C, Mazine A, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:107–113.
65. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA.* 2015;314:1498–506.
66. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med.* 2003;349(7):684–690.
67. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet.* 2004;363(9410):717–727.
68. Holmes DR Jr, Nishimura R, Fountain R, Turi ZG. Iatrogenic pericardial effusion and tamponade in the percutaneous intracardiac intervention era. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(8):705–717.
69. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:928–935.
70. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J.* 1995;73:351–354.
71. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med.* 1998;105:106–109.
72. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(1):154–162.
73. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation.* 1999;100(13):1380–1386.

74. Schwefer M, Aschenbach R, Heidemann J, Mey C, Lapp H. Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:502–510.
75. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart.* 2007;93(10):1176–1183.
76. White PD. Chronic constrictive pericarditis. *Circulation.* 1951;4(2):288–294.
77. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, et al. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2015;67:40–44.
78. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med.* 2000;132:444–450.
79. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterization and echocardiographic study. *Heart.* 2013;99:1376.
80. Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e003125.
81. Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:672–679.
82. Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1236–1240.
83. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Sanchez A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Effusive-constrictive pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;350(5):469–475.
84. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):271–275.
85. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial effusion. *Cardiol. Clin.* 2017;35:515–524.
86. Casas CAJ, García OO, Romar ID, Monzonís AM, González-Juanatey JR, Pericardio. *Effusion Med.* 2021;13:2508–2516.

87. Imazio M, Gaido L, Battaglia A, Gaita F. Contemporary management of pericardial effusion: practical aspects for clinical practice. 2017;129:178–186.
88. Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. *Curr Cardiol*. 2015;17:1–8.
89. Schusler R, Meyerson SL. Pericardial disease associated with malignancy. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20.
90. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59:380–388.
91. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery—an echocardiographic study. *Circulation*. 1984;69:506–511.
92. Burazor I, Imazio M, Markel G, Adler Y. Malignant pericardial effusion. *Cardiology*. 2013;124:224–232.
93. Bogaert J, Francone M. Pericardial disease: value of CT and MR imaging. *Radiology*. 2013;267:340–356.
94. Lu J, Lin J, Yin L, Shi R, Li H, Ge Y, Luo J. Using remote consultation to enhance diagnostic accuracy of bedside transthoracic echocardiography during COVID-19 pandemic. *Echocardiography*. 2021;38:1245–1253.
95. Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med*. 2000;109:95–101.
96. Tsang TSM, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002;77:429–436.
97. Ristic AD, Wagner HJ, Maksimovic R, Maisch B. Epicardial halo phenomenon: a guide for pericardiocentesis? *Heart Fail Rev*. 2013;18:307–316.
98. Labbè C, Tremblay L, Lacasse Y. Pericardiocentesis versus pericardiectomy for malignant pericardial effusion: a retrospective comparison. *Curr Oncol*. 2015;22:412–416.
99. Naunheim KS, Kesler KA, Fiore AC, Turrentine M, Hammell LM, Brown JW, et al. Pericardial drainage: subxiphoid vs. transthoracic approach. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 1991;5:99–104.

100. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, Ginsberg JF, Watt D, Murphy K. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol.* 1987;60:1161–1166.

101. Connolly HM, Click RL, Schattenberg TT, Seward JB, Tajik AJ. Congenital absence of the pericardium: echocardiography as a diagnostic tool. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8(1):87–92.