

## **CAPÍTULO 8**

### **ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS DO PERICÁRDIO**

Carlos Eduardo Alves de Souza Brito;  
Daniele Roswell Chacon;  
Danielle Magalhães de Queiroz;  
Janaina Ramos de Miranda;  
Marcia Haddad;  
Maria del Carmen Rebeca Narro Forno;  
Rodrigo Martins de Araujo;  
Roger Martins de Souza

---

#### **RESUMO**

As doenças pericárdicas constituem um grupo heterogêneo de entidades, variando desde a pericardite aguda até derrames pericárdicos assintomáticos. O diagnóstico de pericardite aguda pode ser feito quando dois dos seguintes critérios estão presentes: dor torácica, tipicamente aguda e pleurítica, que melhora ao sentar-se e inclinar-se para frente; fricção pericárdica; alterações no eletrocardiograma, com elevação generalizada do segmento ST ou depressão PR na fase aguda; e derrame pericárdico. Além disso, os biomarcadores podem ajudar, uma vez que níveis elevados de proteína C reativa (PCR) são frequentemente encontrados em pacientes com pericardite aguda. Após a primeira ocorrência de pericardite aguda, a doença pode ser caracterizada por uma resolução completa dos sintomas, mas um subconjunto de pacientes acabará por desenvolver uma ou mais recorrências separadas por um período de tempo variável entre cada crise, experimentando uma pericardite recorrente. A taxa de recorrência pode chegar a 50% em pacientes que foram submetidos a terapias à base de esteroides na primeira crise. As recorrências são definidas de acordo com os mesmos critérios diagnósticos. Outros pacientes podem desenvolver um quadro crônico sem melhora sintomática. A tuberculose ainda representa a principal causa etiológica da pericardite aguda nos países em desenvolvimento, enquanto a chamada pericardite aguda idiopática é responsável pela maioria dos casos nos países desenvolvidos. Compreender os diferentes tipos de pericardite e os métodos de tratamento é a melhor forma de conduzir o paciente a uma melhora definitiva desse quadro.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pericárdio; Pericardite; Pericardite tuberculosa; Anti-inflamatórios não esteroides; Corticosteroides.

## 1. DEFINIÇÕES

A pericardite é uma inflamação aguda de uma ou de ambas as camadas do pericárdio, devido a uma causa inflamatória pericárdica primária ou à propagação de uma inflamação adjacente. Geralmente, se apresenta com dor no peito, que varia conforme a posição e a respiração. O diagnóstico de pericardite é baseado em critérios clínicos, que incluem dor torácica pericárdica; fricção pericárdica; alterações no eletrocardiograma (ECG); e derrame pericárdico novo ou agravado. Pelo menos 2 dos 4 critérios devem estar presentes para alcançar um diagnóstico definitivo. Critérios adicionais são representados por elevação de marcadores de inflamação, como proteína C reativa, ou evidência de imagem de pericardite, a exemplo da tomografia computadorizada ou ressonância magnética cardíaca<sup>1,2</sup>. A pericardite recorrente é definida pela recorrência dos sintomas entre 4 a 6 semanas após a remissão completa de um episódio anterior de pericardite aguda<sup>3</sup>.

A pericardite pode estar associada ao desenvolvimento de derrame pericárdico, pericardite constrictiva efusiva e constrição pericárdica. O derrame pericárdico, nesse caso, se refere ao acúmulo de quantidade suficiente de líquido para ser detectado por imagem entre as duas camadas do pericárdio. Como o pericárdio é uma cavidade virtual, em condições normais seu conteúdo líquido é irrelevante e uma lacuna entre o pericárdio visceral e parietal pode ser observado apenas durante a excursão da parede sistólica. O tamponamento cardíaco ocorre quando esta condição interfere no enchimento e na ejeção cardíaca fisiológica<sup>1,2</sup>.

A pericardite constrictiva, por sua vez, é a condição patológica em que a fibrose pericárdica com possível calcificação – por exemplo, secundária à pericardite tuberculosa – limita o enchimento diastólico cardíaco. A pericardite constrictiva efusiva é uma forma particular de pericardite constrictiva, representada pela coexistência de derrame pericárdico e constrição do pericárdio visceral. As características clínicas dessas condições são geralmente uma combinação de derrame pericárdico e pericardite constrictiva<sup>1,2</sup>.

## 2. ETIOLOGIA

A etiologia da pericardite é variada e pode incluir causas infecciosas e não infecciosas. Nos países desenvolvidos com baixa prevalência de tuberculose, as causas mais comuns incluem infecções virais, doenças inflamatórias sistêmicas e câncer. Nos países em desenvolvimento – com uma elevada prevalência de tuberculose –, a tuberculose, muitas vezes com infecção concomitante por HIV, é a causa mais comum da doença. Portanto,

ao avaliar um paciente com pericardite, é necessário considerar o contexto epidemiológico<sup>3</sup>.

Uma grande variedade de causas pode ser responsável pela pericardite efusivo-constritiva (PEC). Além das causas de pericardite concomitante, as etiologias da PEC isolada correspondem a doenças do tecido conjuntivo; causas metabólicas (como uremia ou hipotireoidismo); causas hemodinâmicas (processos não inflamatórios com pressões venosas sistêmicas elevadas, como insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão pulmonar); síndromes de lesão pericárdica (após IM, intervenção cardíaca percutânea ou após cirurgia cardíaca); enquanto derrames hemorrágicos podem resultar de traumas penetrantes no tórax, dissecções aórticas ou procedimentos cardíacos complicados<sup>4</sup>.

Em alguns casos, as malignidades são responsáveis por derrame pericárdico, que também pode ser consequência da radiação subsequente ao mediastino. Os cânceres extracardíacos – como câncer de pulmão, câncer de mama e linfoma – são, muitas vezes, responsáveis por derrames serosos e são mais comuns que as malignidades cardíacas ou pericárdicas primárias (mesotelioma e angiossarcoma), que também podem se apresentar com derrames hemorrágicos. Nesses pacientes, os testes diagnósticos não devem ser interrompidos após a análise do líquido pericárdico se a probabilidade de malignidade for alta, pois nem sempre as células neoplásicas podem ser identificadas no líquido pericárdico<sup>3</sup>.

### **3. PERICÁRDIO: ANATOMIA E FISIOLOGIA**

O pericárdio é um saco fibroso, contendo duas camadas que envolvem o coração e os grandes vasos proximais com um espaço potencial criado pelas camadas parietal e visceral. A camada fibrosa externa é contígua aos grandes vasos na parte superior e ao diafragma na parte inferior. Anteriormente, o pericárdio está relacionado ao esterno pelos ligamentos esternopericárdicos, lateralmente, à pleura parietal e posteriormente permanece próximo aos brônquios, esôfago e aorta torácica descendente. Essas fixações centrais ajudam a manter a posição do coração dentro do tórax. O pericárdio fibroso é a camada mais externa e resistente de tecido conjuntivo adjacente às estruturas intratorácicas próximas e que define os limites do mediastino médio. O pericárdio seroso, por sua vez, é fino e consiste nas camadas parietal e visceral, também conhecida como epicárdio<sup>5</sup>.

O componente seroso parietal forma a superfície interna do pericárdio fibroso, enquanto o epicárdio adere diretamente e envolve o coração. Entre o pericárdio visceral e o miocárdio é possível encontrar quantidades variáveis de gordura, que são mais proeminentes ao longo dos sulcos atrioventriculares e interventriculares e do ângulo agudo do ventrículo direito. A gordura visceral contém vasculatura coronária, vasos linfáticos e nervos. As camadas serosas criam um espaço estreito entre elas, conhecido como cavidade pericárdica,

que concentra uma pequena quantidade de fluido lubrificante seroso e permite o movimento do coração<sup>6</sup>. Normalmente, esse espaço pode ser ocupado por até 50 mL de líquido e quantidades variáveis de gordura epicárdica/pericárdica<sup>7</sup>.

Do ponto de vista estrutural e intervencionista, existem vários aspectos clinicamente relevantes da anatomia pericárdica que impactam o acesso epicárdico, as técnicas de procedimento e as complicações potenciais. Os mais importantes incluem os limites anatômicos determinados pelas reflexões e seios pericárdicos, a localização e associação dos vasos epicárdicos dentro do pericárdio visceral e a relação das estruturas extrapericárdicas<sup>7</sup>.

### **3.1 SEIOS E RECESSOS**

O pericárdio parietal se torna contínuo com o pericárdio visceral nas bases dos grandes vasos, incluindo a veia cava e as veias pulmonares. Essas reflexões pericárdicas ocorrem em dois locais: superiormente, circundando a aorta e o tronco pulmonar; e mais posteriormente circundando as veias – as veias cavas superior e inferior, assim como as veias pulmonares. Isso significa que as superfícies anterior, apical e lateral dos ventrículos são livremente acessíveis. Uma passagem entre os dois locais do pericárdio seroso refletido é o seio pericárdico transversal, que fica posterior à aorta ascendente e ao tronco pulmonar, anterior à veia cava superior e superior ao átrio esquerdo<sup>7</sup>.

O seio transversal se estende superiormente no lado direito, formando o recesso aórtico superior entre a aorta ascendente e a veia cava superior. Na face superior esquerda, se encontra o ligamento de Marshall e o apêndice atrial esquerdo na entrada do seio transversal, relevante para procedimentos de oclusão de apêndice com base no epicárdio. A zona de reflexão que circunda as veias pulmonares tem a forma de um U invertido e o fundo de saco formado com o U posterior ao átrio esquerdo, é o seio pericárdico oblíquo, que é diretamente adjacente ao carina e ao esôfago posteriormente<sup>5,7</sup>.

### **3.2 HISTOLOGIA**

O pericárdio parietal consiste em uma camada serosa mais interna de células mesoteliais, frouxamente compactadas, com microvilosidades distintas apoiadas no topo de uma membrana basal, que são essenciais para a geração e reabsorção de líquido pericárdico<sup>8</sup>. Abaixo da camada de células mesoteliais está a fibrosa, composta por colágeno denso entremeadado com fibras elásticas, com direções variáveis das fibras, permitindo algum grau de distensibilidade. A camada mais externa em direção ao mediastino contém mais fibras elásticas, juntamente com tecido adiposo, vasos sanguíneos e

estruturas neurais. Abaixo do pericárdio visceral se encontra tecido adiposo com distribuição e quantidade variáveis<sup>9</sup>.

Alterações histológicas distintas são frequentemente observadas na patologia pericárdica. Por exemplo, na progressão da pericardite, o processo fisiopatológico consiste primeiro na deposição de material fibrinoso e no recrutamento de células inflamatórias, depois na desintegração das células mesoteliais, seguida pela organização com crescimento interno de fibroblastos e neovascularização<sup>10</sup>. A principal resposta à lesão pericárdica é a produção de líquido pericárdico, que muitas vezes se manifesta como derrame e é facilmente identificado pela ECG. A inflamação pode ser detectada por técnicas de imagem cardiovascular mais avançadas, particularmente RMC e, em menor extensão, TC, com neovascularização pericárdica na pericardite correlacionada com hiperrealce pericárdico tardio na RM<sup>11</sup>.

O processo de regeneração pericárdica pode resultar na formação de aderências entre as camadas parietal e visceral, rompendo e obliterando o espaço da cavidade pericárdica, o que pode levar a uma eventual constrição. A calcificação representa uma resposta terminal à lesão pericárdica repetida e progressiva<sup>5</sup>.

### **3.3 FLUIDOS E HIDRODINÂMICA**

A cavidade pericárdica normalmente consiste em uma quantidade de reserva de líquido <50 mL, gerada pelo revestimento mesotelial. Esse fluido seroso, produzido como ultrafiltrado plasmático e drenado pelos vasos linfáticos, permite a expansão dentro de uma faixa protetora do ventrículo durante a diástole<sup>12</sup>. Qualquer processo patológico que inflama, fere ou prejudica a drenagem linfática – como pericardite aguda, derrame pericárdico e pericardite constritiva – altera as forças de Starling da troca dinâmica de fluidos e pode resultar em um aumento substancial do líquido pericárdico. Nesses casos, o pericárdio transmite alterações nas pressões intratorácicas ao coração, com importantes consequências hemodinâmicas<sup>5</sup>.

A restrição pericárdica com interdependência ventricular associada, o mecanismo pelo qual as alterações de pressão-volume em um ventrículo afetam intimamente o outro, são componentes importantes na fisiologia subjacente ao tamponamento e à constrição cardíaca<sup>5</sup>. A curva pressão-volume do pericárdio parietal apresenta associação não linear no quadro agudo, que está relacionada ao grau de distensibilidade inerente. Apenas uma quantidade limitada de líquido extra é acomodada sem aumento significativo nas pressões intrapericárdicas. Porém, o rápido acúmulo de líquido, em torno de 100 a 200 ml, aumenta exponencialmente as pressões intrapericárdicas para 20 a 30 mm Hg, com a consequente fisiologia do tamponamento cardíaco. O acúmulo lento de líquido, por outro lado, permite estiramento e distensão pericárdico progressivos, para acomodar até 2 L, prolongando o limiar crítico<sup>13,14</sup>.

### **3.4 VASCULATURA E INERVAÇÃO**

Normalmente, o pericárdio é suprido por pequenos ramos das artérias torácica interna, pericardiofrênica, musculofrênica, frênica inferior e da aorta torácica. As veias do pericárdio entram no sistema ázigos de veias nas veias torácica interna e frênica superior. A inervação do pericárdio surge do nervo vago e dos troncos simpáticos – por meio dos quais o pericárdio pode modular os complexos cardíacos e o tônus coronário com a secreção de prostaglandinas –, assim como os nervos frênicos, que possuem fibras aferentes somáticas que representam a fonte da sensação de dor somática do pericárdio parietal. Por esse motivo, a dor relacionada a uma patologia pericárdica é frequentemente referida à região supraclavicular do ombro ou aos dermatômos laterais do pescoço para os segmentos C3-C5 da medula espinhal<sup>15</sup>.

A vasculatura epicárdica é importante para qualquer intervenção que utilize uma abordagem pericárdica, em parte relacionada à variabilidade significativa desses vasos e às complicações potencialmente perigosas. Por exemplo, a grande veia cardíaca cruza a artéria circunflexa esquerda no ápice do ventrículo esquerdo e é mais comumente superficial à artéria em até 61% das vezes, mas também pode correr profundamente em até 37% dos pacientes<sup>16</sup>. Esta variação é relevante para procedimentos ablativos, onde uma artéria inesperada entre a veia e o miocárdio pode ser devastadora. A gordura epicárdica envolve os vasos coronários, o que é vantajoso por fornecer proteção, mas pode afetar o sucesso do procedimento ao inibir a ablação eficaz<sup>7</sup>.

### **3.5 OUTRAS ESTRUTURAS EM RISCO**

Várias outras estruturas não cardíacas estão em estreita relação com o pericárdio e, portanto, correm risco de complicações durante intervenções utilizando acesso pericárdico. Os dois nervos frênicos correm ao longo da superfície do coração – com o direito ao longo da VCS e próximo à veia pulmonar superior direita (mais relevante para procedimentos de isolamento da veia pulmonar) e o esquerdo, que corre sobre o apêndice atrial esquerdo e depois continua ao longo da parede livre do ventrículo lateral esquerdo<sup>7</sup>. Isto tem implicações importantes para as ablações que ocorrem nesta área, assim como na terapia de ressincronização envolvendo derivações ventriculares esquerdas epicárdicas. O esôfago é imediatamente adjacente e posterior ao seio oblíquo e ao átrio esquerdo, o que pode aumentar o risco de lesão esofágica durante a ablação da parede posterior do átrio esquerdo, particularmente a temida complicação da fístula esôfago-atrinal<sup>7,17</sup>.

## **4. DOENÇAS DO PERICÁRDIO**

### **4.1 PERICARDITE AGUDA**

#### **4.1.1 Epidemiologia**

Faltam dados epidemiológicos exatos para pericardite aguda. A incidência foi relatada como 27,7 casos por 100 mil pessoas/ano em uma área urbana no norte da Itália, com miocardite concomitante em cerca de 15% dos casos<sup>18</sup>. A pericardite aguda é diagnosticada em 0,2% de todas as internações hospitalares cardiovasculares, sendo responsável por 5% das internações em pronto-socorro por dor torácica na América do Norte e na Europa Ocidental<sup>19,20</sup>.

#### **4.1.2 Etiologia**

Nos países desenvolvidos, calcula-se que os vírus sejam os agentes etiológicos mais prevalentes, uma vez que um episódio agudo de pericardite é, muitas vezes, precedido por uma síndrome gastrointestinal ou semelhante à gripe<sup>21</sup>. Foi observado um aumento na incidência de pericardite aguda durante o inverno<sup>22</sup>. Maisch et al<sup>23</sup> observaram que somente 14% dos casos são de origem infecciosa, seja viral ou bacteriana, sendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, Parvovírus B19 e vírus Epstein-Barr os agentes mais prevalentes.

Em um estudo prospectivo realizado na França, nenhum diagnóstico etiológico foi fornecido para 55% dos casos, mas um quinto dos casos de pericardite foram classificados como síndrome pós-lesão cardíaca<sup>24</sup>. Essa etiologia está crescendo progressivamente nos países desenvolvidos, devido ao aumento do número de procedimentos cardíacos, como cirurgia cardíaca – principalmente revascularização do miocárdio –, inserção de marcapasso, ablação por radiofrequência, implante de válvula aórtica transcater e, raramente, intervenção coronária percutânea<sup>25,26</sup>.

Outras causas específicas são doenças autoimunes, hipotireoidismo (de base autoimune ou pós-cirúrgica) e câncer, seja como metástase de fonte primária (câncer de pulmão e mama e linfomas) ou resultado de radioterapia para câncer de tórax<sup>27</sup>. A pericardite associada ao inibidor do checkpoint imunológico também foi descrita em um pequeno número de pacientes. Essa condição requer atenção devido à sua gravidade e à necessidade de terapia imunossupressora<sup>28</sup>.

Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é a causa mais frequente de pericardite aguda. A incidência de pericardite tuberculosa tem crescido ainda mais nas últimas décadas, como resultado da epidemia do vírus da imunodeficiência humana<sup>29</sup>. Apesar das inúmeras tentativas de identificar uma causa precisa, a maioria dos casos é referida como idiopática, embora este termo reflita uma incapacidade de estabelecer uma etiologia

específica. Na realidade, muitos casos são considerados de origem viral não diagnosticada ou relacionados a uma resposta imunitária a um vírus ou outros agentes patogênicos<sup>30</sup>.

#### **4.1.4 Diagnóstico**

Com base nas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) são necessários pelo menos 2 dos 4 critérios para o diagnóstico de pericardite aguda:

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

Elevação de marcadores inflamatórios – ou seja, proteína C reativa (PCR), taxa de hemossedimentação (VHS) e elevação da contagem de leucócitos – e evidência de inflamação pericárdica por uma técnica de imagem (TC ou RMC) pode auxiliar no diagnóstico e no monitoramento da atividade da doença<sup>31</sup>.

##### **4.1.4.1 Dor no peito**

Dor torácica aguda de início rápido é o sintoma principal da pericardite aguda. Embora a dor pericárdica também possa ser surda ou latejante, em muitos casos sentar-se e inclinar-se para a frente melhora a dor. Da mesma forma, a dor tem clara relação com inspiração respiratória, tosse e, às vezes, soluços. Dor que irradia para a crista do trapézio também é comum<sup>32</sup>.

##### **4.1.4.2 Exame físico**

Pacientes com pericardite aguda, muitas vezes, parecem desconfortáveis ou ansiosos e podem apresentar taquicardia sinusal e febre baixa. Uma fricção pericárdica pode ser ouvida na borda esternal esquerda com o paciente inclinado para frente ou apoiado nos cotovelos e joelhos, causada pela fricção entre as duas camadas pericárdicas inflamadas. Quando uma doença sistêmica está associada à pericardite, manifestações não cardíacas dessas doenças podem estar presentes durante a avaliação clínica, incluindo perda de peso, sudorese noturna, erupção cutânea, artrite<sup>32</sup>.

##### **4.1.4.3 Eletrocardiograma**

As alterações no ECG decorrem da inflamação do epicárdio e do miocárdio adjacente, pois o pericárdio parietal é eletricamente silencioso. Alterações sequenciais são observadas em aproximadamente 60% dos pacientes<sup>33</sup>. A depressão do segmento PR com elevação do segmento ST é bastante específica para pericardite, mas até 40% dos pacientes apresentam

alterações atípicas e não diagnósticas. As modificações no ECG podem ser difusas ou localizadas, sendo a depressão PR possivelmente o único sinal<sup>32</sup>.

#### **4.1.4.4 Biomarcadores**

Até o momento, nenhum biomarcador específico para pericardite está disponível. Pelo menos 30% dos pacientes apresentam algum grau de elevação cardíaca específica da troponina I ou T, o que confirma o envolvimento concomitante do miocárdio subepicárdico<sup>34</sup>. A pericardite com miocardite associada é definida como miopericardite. Nesse caso, os pacientes apresentam elevação da troponina I ou T ou sinais de envolvimento miocárdico na RMC sem novo surgimento de anormalidades focais ou difusas da função do ventrículo esquerdo (VE). A perimiocardite é usada para descrever a síndrome inflamatória miopericárdica na qual o envolvimento miocárdico está associado a um novo início ou piora do movimento deprimido focal ou difuso da parede do VE<sup>31</sup>. Ao contrário da síndrome coronariana aguda, a elevação da troponina I ou T não é um marcador prognóstico negativo na miopericardite/perimiocardite<sup>34</sup>.

Marcadores de inflamação, como leucócitos, VHS e PCR, estão elevados em até 80% dos casos, mas esses marcadores não são sensíveis ou específicos para pericardite aguda. Porém, a PCR de alta sensibilidade identifica pacientes com maior risco de recorrências<sup>35</sup>. A imagem cardíaca, por sua vez, é parte integrante do processo de diagnóstico e estadiamento da pericardite<sup>36</sup>.

A ECG é o primeiro e, muitas vezes, o único exame de imagem necessário em pacientes com pericardite aguda. Embora normal em 40% dos casos, esse exame é essencial para identificar complicações, como tamponamento ou pericardite constrictiva, e pode ser útil para monitorar a evolução do derrame pericárdico ao longo do tempo e a resposta à terapia médica. Também permite uma quantificação indireta do derrame pericárdico, que é descrito com base no tamanho do espaço livre de eco entre as camadas pericárdicas no final da diástole, sendo trivial (visto apenas na sístole); pequeno (<10 mm); moderado (10 a 20 mm); grande (21 a 25 mm); e muito grande (>25 mm). Grande quantidade de líquido pericárdico pode identificar pacientes com pericardite aguda que apresentam maior risco de complicações<sup>37</sup>.

Além disso, a ECG pode ser útil no fornecimento de uma avaliação em tempo real, ao realizar uma drenagem pericárdica no cenário de derrame pericárdico grave ou tamponamento cardíaco. É capaz de auxiliar na determinação de disfunção ventricular concomitante, que pode sugerir um componente de miocardite. Pacientes com envolvimento miocárdico apresentam menor deformação longitudinal e circunferencial nas três camadas miocárdicas e nos níveis basal, médio-ventricular e apical. A torção do VE também é menor do que em indivíduos normais devido à menor rotação apical<sup>38</sup>.

A ECG transesofágica pode ser considerada quando a ecocardiografia transtorácica é subótima. As limitações do exame incluem a detecção de derrames loculados ou a presença de coágulo, assim como a dificuldade de caracterização e quantificação precisas da quantidade de líquido pericárdico. O uso da ECG tridimensional pode, entretanto, auxiliar na identificação e caracterização de derrames loculados<sup>37</sup>.

A RMC, por sua vez, é um exame adjuvante em pacientes com pericardite, sendo particularmente útil quando as imagens ecocardiográficas são ambíguas ou em caso de suspeita de envolvimento miocárdico, pois oferece informações morfológicas e hemodinâmicas<sup>10</sup>. O realce tardio com gadolínio (RTG) é preciso em relação à presença e gravidade da inflamação pericárdica, com uma sensibilidade de quase 94%. Porém, ele está ausente ou é mínimo em condições fisiológicas, pois o pericárdio normal não é vascularizado, enquanto a pericardite aguda está associada à neovascularização<sup>38</sup>. A medição do RTG pode ajudar a identificar indivíduos com alto risco de complicações, já que pacientes com múltiplas recorrências e RTG mais elevados apresentam uma taxa de remissão clínica reduzida<sup>39</sup>.

A modulação da terapia de acordo com o nível de inflamação é outra aplicação da avaliação do RTG juntamente com a redução da PCR. A RMC pode ser realizada em caso de dúvida ou em pacientes com múltiplas recorrências mostrando reduzir a incidência de recorrências e a administração de medicamentos, principalmente de corticosteróides<sup>40</sup>. Dados de um estudo em pacientes com pericardite recorrente, o espessamento pericárdico observado na RMC – realizada dentro de 4 semanas do início dos sintomas – identificaram resultados adversos independentemente dos níveis de PCR, enquanto o RTG foi associado a um risco menor. Porém, não se sabe se a repetição de uma RMC após o tratamento tem valor prognóstico adicional<sup>41</sup>.

A avaliação combinada da inflamação pericárdica com RTG e do edema pericárdico nas sequências ponderadas em T2 pode determinar o estágio da inflamação. Um RTG proeminente com sinal aumentado nas sequências ponderadas em T2 está associado à inflamação aguda, enquanto a ausência de sinal T2 elevado representa a fase crônica. Um RTG aumentado com sinal T2 normal é sugestivo de uma fase subaguda de inflamação, caracterizada pela resolução do edema<sup>42</sup>.

A RMC pode identificar a eventual presença e a extensão do envolvimento miocárdico com RTG miocárdico, além de auxiliar na avaliação de pacientes estáveis com suspeita de fisiopatologia constrictiva e evidências inconclusivas na ECG, enquanto seu uso em caso de comprometimento hemodinâmico é desencorajado<sup>37</sup>. Apesar dos benefícios, o exame tem suas limitações. O custo e a disponibilidade podem limitar o uso e o ritmo cardíaco e a apneia estáveis são necessários para a qualidade de imagem diagnóstica. Embora o uso de RMC de 1,5-T em pacientes portadores de marcapasso/desfibriladores esteja aumentando, o uso de gadolínio é contraindicado em caso de disfunção renal avançada<sup>42</sup>.

A TC, por outro lado, tem a vantagem de ter um tempo de aquisição curto e uma resolução espacial muito alta. Após a administração de contraste intravenoso, pode-se observar realce do pericárdio espessado em caso de suspeita de pericardite ou infiltração tumoral. É particularmente sensível para identificar calcificação pericárdica e pode permitir a caracterização inicial do líquido pericárdico melhor que a ECG. O pericárdio, porém, só pode ser claramente visualizado onde está rodeado por gordura e não adjacente ao miocárdio. Outra limitação é a impossibilidade de fazer avaliação hemodinâmica em tempo real por meio de manobras respiratórias para testar a interdependência ventricular<sup>37</sup>.

#### **4.1.4.5 Diagnóstico diferencial e manejo**

Durante a avaliação da dor torácica, devem ser descartados outros diagnósticos que não pericardite. Febre (>38°C), início subagudo, grande derrame pericárdico (>20 mm na ECG), tamponamento cardíaco e falta de resposta à terapia anti-inflamatória após 1 semana de tratamento estão associados a pior prognóstico<sup>43</sup>. Pacientes com essas características, além daqueles com risco aumentado de tamponamento e constrição, devem ser hospitalizados. Outros preditores menores de pior prognóstico são imunossupressão, trauma e anticoagulação oral<sup>27</sup>.

#### **4.1.5 Mudanças no estilo de vida**

As principais diretrizes se concentram principalmente nos atletas, recomendando que eles retornem aos esportes competitivos somente após a resolução dos sintomas e a normalização dos testes de diagnóstico<sup>31,44</sup>. Considera-se que os efeitos prejudiciais da taquicardia induzida pelo exercício e do estresse de cisalhamento no pericárdio piorem a inflamação, e o aumento do fluxo sanguíneo relacionado à inflamação para o pericárdio pode favorecer o estresse oxidativo. Variações genéticas também podem ser responsáveis pelo agravamento da inflamação causada pelo exercício em indivíduos predispostos. Especialistas recomendam que pacientes com RTG pericárdico e/ou marcadores inflamatórios elevados sejam restritos a exercícios intensos. Uma frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos/min com esforço também é recomendada<sup>45</sup>.

#### **4.1.6 Prognóstico**

O prognóstico da pericardite é determinado pela etiologia. A pericardite idiopática e viral tem um prognóstico geral benéfico, mas também pode estar associada a um risco significativo de recorrência<sup>46</sup>. A pericardite purulenta e neoplásica apresenta um curso clínico diferente e relata taxas de mortalidade entre 20% e 30%<sup>47</sup>. A pericardite com envolvimento miocárdico tem prognóstico geral favorável, com normalização da função do VE em cerca

de 90% dos pacientes em 12 meses e sem aumento do risco de morte<sup>34</sup>. A pericardite recorrente é a complicação mais comum e problemática da pericardite aguda na prática clínica, juntamente com a pericardite constrictiva e o tamponamento<sup>25</sup>.

## **4.2 PERICARDITE RECORRENTE**

### **4.2.1 Epidemiologia**

Até 30% dos pacientes com pericardite aguda apresentam recorrência após um período inicial sem sintomas de 4 a 6 semanas, especialmente se não forem tratados com colchicina<sup>48</sup>.

### **4.2.2 Etiologia**

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 recorrente. Isso é apoiado pelo tempo até o evento, pela evidência de anticorpos não específicos de órgãos e pela boa resposta à terapia com corticosteroides. Os fatores associados a um risco aumentado de recorrências são sexo feminino, uso prévio de corticosteroides e recorrências anteriores frequentes<sup>18</sup>.

### **4.2.3 Diagnóstico**

Não há diferenças claras quanto à apresentação clínica entre pericardite aguda e recorrente. Porém, são necessários um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas e a evidência de nova inflamação pericárdica para o diagnóstico<sup>18</sup>.

### **4.2.4 Pericardiectomia**

A pericardiectomia deve ser considerada como última opção para casos refratários. A identificação dos pacientes, o momento do procedimento e as possíveis complicações ainda representam desafios. O momento da pericardiectomia é recomendado para pacientes com qualidade de vida comprometida ou dor torácica refratária, apesar da duração ideal da melhor terapia médica. A mortalidade operatória permanece não negligenciável, 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 significativamente, a dor torácica residual após o procedimento pode persistir<sup>49,50</sup>.

## **4.3 COMPLICAÇÕES DA PERICARDITE AGUDA E RECORRENTE**

### **4.3.1 Pericardite efusiva e tamponamento**

#### **4.3.1.1 Epidemiologia**

O derrame pericárdico está presente em 50% a 65% dos pacientes e pode levar ao tamponamento cardíaco. A pericardite idiopática aguda é mais frequentemente associada a derrames mínimos ou pequenos em comparação a um risco maior de tamponamento na pericardite neoplásica, tuberculosa ou relacionada ao hipotireoidismo<sup>51</sup>.

#### **4.3.1.2 Características clínicas e imagens**

O exame físico pode mostrar sinais de comprometimento hemodinâmico, conhecido como tríade de Beck, sendo eles hipotensão, distensão da veia jugular e sons cardíacos abafados. A taquicardia é o sinal mais sensível, enquanto o pulso paradoxal é o mais específico. A fricção pericárdica, muitas vezes, não é detectável devido à presença de grande quantidade de líquido. Pode ser encontrada uma diminuição na amplitude dos complexos QRS no ECG. Da mesma forma, alternâncias elétricas nos complexos QRS podem se desenvolver em decorrência da flutuação do coração dentro do derrame pericárdico<sup>52</sup>.

Um espaço livre de eco entre o epicárdio e as camadas pericárdicas pode permitir uma avaliação semiquantitativa da gravidade do derrame. Porém, existem alguns desafios relacionados à avaliação ecocardiográfica. Como a aorta descendente é extrapericárdica, o acúmulo de líquido entre a aorta descendente e o coração no longo eixo paraesternal estabelece o líquido como pericárdico em vez de pleural. Outro fator é a distinção entre derrame e gordura epicárdica, sendo a gordura mais brilhante que o miocárdio, com movimento em concordância com o coração de forma diferente do derrame pericárdico. Embora a ECG possa estimar as características do líquido, incluindo a presença de coágulos, aderências e fibrina, a RMC e a TC oferecem uma melhor definição<sup>37</sup>.

O tamponamento cardíaco altera acentuadamente a dinâmica de enchimento cardíaco. Os sinais ecocardiográficos mais importantes são a presença de derrame, dilatação da veia cava inferior e veias supra-hepáticas e volume diastólico e sistólico final baixo do ventrículo esquerdo. Observa-se um salto inspiratório bifásico do septo interventricular. O colapso da câmara direita durante a diástole é um sinal específico de tamponamento cardíaco. A duração do colapso do átrio direito, que excede um terço da sístole ventricular, é bastante sensível e altamente específica para tamponamento cardíaco<sup>37</sup>.

No contexto de pressões diastólicas auriculares e ventriculares direitas elevadas, o colapso diastólico do átrio e ventrículo direitos pode, no

entanto, estar ausente. Alterações nas velocidades de entrada mitral e tricúspide no Doppler pulsátil são usadas para medir a dependência interventricular, outro sinal de tamponamento, enquanto alterações na respiração que excedem 30% e 40%, respectivamente, são consideradas altamente sugestivas de tamponamento<sup>53</sup>.

#### **4.3.1.3 Prognóstico**

O prognóstico varia muito dependendo 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 fatal e é necessário tratamento imediato<sup>52</sup>.

#### **4.3.1.4 Gerenciamento**

O tratamento do tamponamento cardíaco é a drenagem do conteúdo pericárdico sob orientação por imagem. A drenagem cirúrgica é desejável em pacientes com sangramento intrapericárdico e naqueles com hemopericárdio coagulado ou condições torácicas que tornam a drenagem da agulha difícil ou ineficaz ou onde se espera a recorrência de um grande derrame e tamponamento. Nesse caso, muitas vezes é utilizada uma janela pericárdica que cria comunicação com o espaço pleural. Ventilação mecânica com pressão positiva nas vias aéreas deve ser evitada em pacientes com tamponamento<sup>54</sup>.

### **4.3.2 Pericardite constrictiva**

#### **4.3.2.1 Epidemiologia**

A pericardite constrictiva pode se desenvolver sem derrame ou por meio da recuperação de um derrame prévio. Os homens têm um risco maior de desenvolver pericardite constrictiva do que as mulheres<sup>55</sup>. A tuberculose é a principal causa de pericardite constrictiva nos países em desenvolvimento, enquanto no resto do mundo a etiologia idiopática ou viral continua sendo a etiologia mais comum, seguida por lesão pós-cardíaca, pós-radioterapia, doenças reumatológicas, malignidades e traumas<sup>56,57</sup>.

O risco desta complicação é de 20% a 30% após uma pericardite tuberculosa e diminui quando ocorre coinfeção com o HIV<sup>57</sup>. O risco também é menor na síndrome pós-lesão cardíaca em comparação com a pericardite bacteriana ou tuberculosa<sup>58</sup>. Apesar dos achados semelhantes com as técnicas de imagem, diferenças podem ser encontradas nos centros cirúrgicos, quando se observa a anatomia macroscópica da pericardite constrictiva<sup>59</sup>.

#### **4.3.2.2 Diagnóstico**

O diagnóstico geralmente é feito por ecodopplercardiografia em pacientes com história e achados físicos que sugerem alta suspeita clínica 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 direita. A pressão venosa jugular é elevada com ondas descendentes rápidas em x e y sem diminuição ou mesmo com aumento durante a inspiração (sinal de Kussmaul). Na ausculta, a presença de batida pericárdica foi relatada em até 47% dos pacientes. Pulsus paradoxus também foi relatado. Não há padrão eletrocardiográfico patognomônico<sup>60</sup>.

#### **4.3.2.3 Biomarcadores e imagem**

Altos níveis de PCR e VHS oferecem uma resposta mais favorável ao tratamento anti-inflamatório. Os níveis de peptídeo natriurético tipo B pró-N-terminal tendem a ser mais baixos em comparação ao de pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca. Não é incomum haver uma associação entre pericardite constritiva e uma doença miocárdica subjacente, apresentando níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B<sup>61</sup>.

A radiografia de tórax mostra calcificação pericárdica em 25% a 30% dos casos, enquanto a ECG pode apresentar derrame concomitante em 30% a 40% dos pacientes. Além disso, podem ser observados um salto septal diastólico e o desvio septal respirofásico devido à dependência interventricular<sup>62,63</sup>. As velocidades de entrada mitral normalmente mostram um padrão de enchimento pseudonormal ou restritivo. A variação respiratória nas velocidades de enchimento tem os mesmos limiares do tamponamento cardíaco. Devido à amarração do tecido, a velocidade e' mitral lateral pode ser menor que a velocidade e' medial, um achado denominado anulus reversus. Velocidades é do anel mitral mais altas em pacientes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca são sugestivas de pericardite constritiva. A pletora da veia cava inferior e uma velocidade de propagação normal ou aumentada do fluxo transmitral diastólico precoce no modo M colorido são sinais comuns. Porém, a onda de reversão diastólica da veia hepática expiratória é o sinal ecocardiográfico mais específico<sup>64</sup>.

A deformação longitudinal global e as velocidades diastólicas iniciais do tecido são geralmente preservadas. A deformação circunferencial, a torção e o desenrolamento diastólico precoce, por sua vez, são reduzidos. Alguns estudos foram realizados com o objetivo de identificar elementos-chave para diferenciar constrição de restrição. Como resultado, foram encontradas deformações longitudinais regionalmente reduzidas na parede livre de ambos os ventrículos, especialmente nas direções circunferenciais em constrição<sup>65,66</sup>.

A RMC tem um papel na avaliação de pacientes com suspeita de constrição quando a ecocardiografia é inconclusiva como em pacientes com radioterapia prévia. A presença de inflamação pericárdica ativa é o melhor preditor de reversibilidade da constrição com tratamento anti-inflamatório. A avaliação RTG, portanto, pode ser muito útil na identificação de pacientes que podem responder melhor à terapia<sup>67</sup>.

A TC tem maior sensibilidade do que a radiografia de tórax para detectar calcificações pericárdicas e derrame pericárdico. Também pode identificar outros envolvimento estruturais em doenças sistêmicas, sendo muito útil no planejamento pré-operatório da pericardiectomia e na avaliação do pericárdio remanescente quando é feita ressecção incompleta. Outros achados são aumento da espessura pericárdica e calcificação. A não visualização da parede póstero-lateral do VE na TC dinâmica pode indicar fibrose ou atrofia miocárdica, que está associada a um resultado cirúrgico desfavorável. A tomografia por emissão de pósitrons/TC usando 18 F-fluorodesoxiglicose, por sua vez, pode indicar inflamação pericárdica, auxiliando a encontrar pacientes com inflamação ativa que podem se beneficiar do tratamento anti-inflamatório<sup>68,69</sup>.

O cateterismo cardíaco está atualmente reservado para pacientes cujos métodos diagnósticos não invasivos são inconclusivos e a suspeita clínica permanece alta<sup>70</sup>. Os elementos-chave para o diagnóstico de pericardite constrictiva na hemodinâmica invasiva são: elevação e equalização das pressões diastólicas cardíacas nos 2 ventrículos (diferença <5 mm Hg); ondas de enchimento diastólico rápidas proeminentes em ambos os ventrículos ( $\geq 5$  mm Hg, referidas como sinal de raiz quadrada); débito cardíaco reduzido; e uma diminuição inspiratória exagerada da pressão arterial sistólica (>10 mm Hg). Esses elementos podem ser mascarados pela avaliação em repouso e pelo tratamento com diuréticos. Por isso, um desafio de expansão do volume intravenoso é razoável em pacientes com alta probabilidade pré-teste e hemodinâmica invasiva não diagnóstica<sup>70,71</sup>.

#### **4.3.2.4 Gerenciamento**

Quando estão presentes sinais laboratoriais ou de imagem de inflamação ativa, é indicado um tratamento anti-inflamatório. A diurese cautelosa é recomendada para pacientes com evidência de sobrecarga de volume e sintomas de insuficiência cardíaca direita. A redução da frequência cardíaca com bloqueadores dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, ou possivelmente ivabradina, pode melhorar os sintomas em pacientes com taquicardia em repouso<sup>72,73</sup>.

Em casos crônicos com sintomas persistentes, a pericardiectomia radical pode ser indicada, embora apresente uma mortalidade operatória significativa. Pacientes com sintomas leves obtêm pouco ou nenhum benefício com esse procedimento. Da mesma forma, a pericardite constrictiva de longa duração em pacientes com baixa fração de ejeção e insuficiência cardíaca

pode não produzir os resultados cirúrgicos esperados, sendo tratamento sintomático mais recomendado para esses casos<sup>74</sup>.

O derrame pericárdico com ou sem constrição é o tipo de doença pericárdica mais comumente observado em pacientes com radioterapia prévia. Eles apresentam cardiomiopatia concomitante com sintomas intratáveis de insuficiência cardíaca congestiva. Nesse caso, o tratamento da insuficiência cardíaca é recomendado. A pericardiectomia não é indicada, pois pode não eliminar os sintomas e o prognóstico geral é desfavorável<sup>60</sup>.

#### **4.3.2.5 Prognóstico**

Os preditores de baixa sobrevida global são irradiação torácica prévia, disfunção renal crônica, pressão sistólica arterial pulmonar mais elevada, função sistólica ventricular esquerda anormal, nível sérico mais baixo de sódio e idade avançada. Se não for tratado, o prognóstico da pericardite constrictiva sintomática é ruim<sup>60</sup>.

#### **4.3.3 Pericardite efusivo-constrictiva**

A pericardite efusivo-constrictiva (PEC) é uma síndrome clínica caracterizada pela presença de pericardite visceral constrictiva e derrame pericárdico. Em alguns pacientes com pericárdio parietal e visceral rígido e cicatrizado, o tamponamento pode ocorrer com relativamente pouco acúmulo de líquido. A PEC é identificada quando a drenagem do líquido pericárdico não restaura as pressões intracardíacas normais. Esta apresentação parece ser mais comum após pericardite tuberculosa ou hemopericárdio, sendo necessário tratamento adicional após a remoção do líquido. A pericardite purulenta também pode causar PEC, comumente provocada por *Propionibacterium acnes*, estafilococos e estreptococos<sup>75,76</sup>.

O diagnóstico é confirmado pela ECG, pois a remoção do derrame pericárdico não melhora a disfunção diastólica. A pericardiectomia visceral pode ser necessária, embora a cirurgia curativa aumente a morbimortalidade e deva ser reservada para pacientes que não respondem a tratamento com anti-inflamatórios<sup>77</sup>.

### **4.4 MÉTODOS DE TRATAMENTO**

O prognóstico das formas idiopáticas isoladas de pericardite é geralmente benigno, embora as síndromes pericárdicas recorrentes possam comprometer a qualidade de vida<sup>2</sup>. O índice elevado de mortalidade e morbidade, por outro lado, caracteriza o subgrupo de síndromes pericárdicas causadas por tuberculose<sup>78</sup>. As evidências para a terapia da doença pericárdica têm avançado. Ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e relatos de casos têm contribuído para a melhora dos resultados e redução de recorrências.

#### **4.4.1 Pericardite aguda**

O tratamento médico de primeira linha para a pericardite idiopática aguda é representado principalmente por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), um inibidor da bomba de prótons para proteção gástrica, e colchicina, juntamente com restrição de atividades físicas até a completa resolução dos sintomas e normalização da PCR e ECG e ecocardiografia<sup>79</sup>. A restrição da atividade física não requer um tempo mínimo específico em não atletas, enquanto para atletas é necessária remissão e um intervalo mínimo de três meses desde o início dos sintomas<sup>45</sup>.

Nesse caso, os AINEs mais utilizados são ibuprofeno (600 a 800 mg a cada 6 a 8 horas), indometacina (25 a 50 mg a cada 8 horas) ou aspirina (750 a 1000 mg a cada 8 horas). Embora associados a mais recorrências, os corticosteroides devem ser considerados com colchicina em situações específicas como falha ou contra-indicações de AINEs, doença autoimune sistêmica concomitante com indicação para esses medicamentos, insuficiência renal, gravidez, terapêuticas interferentes concomitantes (especialmente anticoagulantes orais)<sup>79</sup>.

A colchicina é um alcaloide que se liga aos dímeros de tubulina livres que se incorporam aos microtúbulos nascentes e interrompem a polimerização adicional dos microtúbulos. Sua principal ação anti-inflamatória consiste na inibição da ativação de neutrófilos, adesão às células endoteliais, extravasamento, quimiotaxia e liberação de enzimas lisossomais durante a fagocitose<sup>80</sup>. Com base na sua eficácia anti-inflamatória na poliserosite, a terapia com colchicina para pericardite foi inicialmente descrita em pequenos relatórios observacionais<sup>81</sup>. Desde então, a eficácia da colchicina no alívio sintomático e na redução da taxa de pericardite recorrente foi comprovada, após um único episódio de pericardite aguda, no ensaio COPE<sup>82</sup> e, após uma ou múltiplas recorrências, no CORE<sup>83</sup> e Ensaios CORP<sup>84</sup>.

Outras evidências do papel benéfico da colchicina na pericardite aguda foram publicadas em dois ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. No ensaio ICAP<sup>48</sup>, 240 pacientes com um primeiro episódio de pericardite foram aleatoriamente designados para receber colchicina ou placebo, além de ibuprofeno/aspirina. O primeiro grupo apresentou uma taxa significativamente reduzida de pericardite incessante ou recorrente. Além disso, a taxa de persistência dos sintomas em 72 horas, o número de recorrências e a taxa de hospitalização foram menores e a taxa de remissão maior no grupo colchicina. O estudo CORP-2<sup>85</sup>, por sua vez, avaliou 240 pacientes com duas ou mais recorrências de pericardite. A colchicina foi tão eficaz na redução de múltiplas recorrências de pericardite quanto nas primeiras recorrências.

Uma meta-análise de 8 ECRs em doenças pericárdicas confirmou uma diminuição de 50% na taxa de recorrência de pericardite ou síndrome pós-pericardiotomia tratada com colchicina<sup>86</sup>. Embora os dados baseados em evidências sejam limitados a adultos, dados de uma revisão baseada em 11

artigos publicados mostraram que a eficácia do uso de colchicina também foi sugerida em pacientes pediátricos, reivindicando possíveis ECRs nesta população<sup>87</sup>.

Com base nestes estudos, a colchicina deve ser administrada durante 3 meses nas doses utilizadas no ensaio ICAP (0,5 mg duas vezes por dia em doentes com peso corporal >70 kg ou 0,5 mg por dia em doentes com peso corporal ≤70 kg sem dose de ataque)<sup>48</sup>. Os efeitos colaterais mais comuns dos AINEs/colchicina são intolerância gastrointestinal. Foi notificada diarreia em 7 a 10% dos pacientes com pericardite, que pode ser controlada evitando uma dose de ataque e utilizando doses ajustadas ao peso. Os efeitos colaterais menos comuns da colchicina incluem elevação das transaminases, leucopenia, alopecia, mialgias<sup>48,86</sup>.

#### **4.4.2 Pericardite refratária ou recorrente**

Em caso de sintomas persistentes ou recorrência de pericardite aguda, a base da terapia continua sendo os AINEs com colchicina, tentando mudar a prescrição caso o primeiro AINE não tenha mostrado eficácia. O tratamento deve durar semanas a meses para AINEs, dependendo do controle dos sintomas, e pelo menos 6 meses para colchicina. Como segunda escolha, os corticosteroides podem ser administrados em dosagem baixa a moderada – prednisona 0,2-0,5 mg/kg/dia – com redução lenta da dose durante 2 a 3 meses até a remissão dos sintomas, muitas vezes em associação com colchicina e AINEs, se for necessário para conseguir um melhor controle dos sintomas<sup>4</sup>.

Embora seja útil para controlar sintomas agudos, a terapia com corticosteroides pode ser associada a mais recorrências, especialmente se usada em doses elevadas, e a efeitos colaterais relacionados no tratamento de longo prazo. As diretrizes recomendam a prevenção da osteoporose, uma questão muitas vezes esquecida na prática clínica. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser administrada nos pacientes que recebem submetidos a tratamento com corticosteroides para restaurar o equilíbrio normal do cálcio<sup>88</sup>.

Bifosfonatos também são recomendados para prevenir a perda óssea nos homens e nas mulheres na pós-menopausa quando o tratamento de longo prazo com glicocorticoides é iniciado com uma dose ≥5 mg/d de prednisona ou equivalente e quando o escore T de densidade mineral óssea na coluna lombar ou no quadril está abaixo do normal. Os inibidores da bomba de prótons, por sua vez, não são indicados rotineiramente quando os corticosteroides são usados sem AINEs<sup>88,40</sup>.

Em um estudo retrospectivo, 507 pacientes com pericardite recorrente foram tratados inicialmente com colchicina e AINEs, seguidos de esteroides orais durante todo o período de tratamento. Quase metade da coorte recebeu terapia guiada por RMC e, dependendo da presença e gravidade da inflamação pericárdica na RMC, foram feitas alterações na dose

de esteroide. Não houve diferença significativa na incidência de pericardite constrictiva, janela pericárdica ou pericardiectomia entre os grupos. Porém, o grupo sem terapia guiada por RMC apresentou doses administradas mais altas de esteroides, mais recorrência e pericardiocentese em comparação com o grupo de pacientes tratados com terapia guiada por RMC<sup>40</sup>.

A terapia anticoagulante, por sua vez, não demonstrou ser um fator de risco para complicações, como, por exemplo, tamponamento cardíaco, na pericardite. Porém, não é recomendado utilizar doses elevadas de AINE e anticoagulantes, sendo preferível considerar o uso de corticosteroides e colchicina. Apesar da terapia médica padrão ideal, cerca de 5 a 10% dos pacientes ainda podem apresentar sintomas após 6 semanas de tratamento ou recorrências adicionais que podem afetar seriamente a qualidade de vida ou exigir doses muito altas de corticosteroides no longo prazo para que os sintomas sejam controlados<sup>3</sup>.

Nesse subconjunto de pacientes refratários, assim como pacientes com doenças sistêmicas, também é recomendável realizar avaliações adicionais para doença inflamatória sistêmica ou autoimune subjacente ou infecção (HIV e tuberculose), com o objetivo de otimizar a terapia<sup>89</sup>. As diretrizes ESC indicam que esses pacientes podem ser submetidos a tratamento com azatioprina, imunoglobulinas intravenosas (IVIG) em altas doses e anakinra, não apenas para controlar os sintomas, mas também para evitar os efeitos colaterais a longo prazo dos glicocorticoides<sup>31</sup>.

A azatioprina é considerada o agente poupador de glicocorticoides de escolha em casos refratários na dosagem comum de 2 a 3 mg/kg/d, sendo testada em uma coorte de 46 pacientes, em que 40 deles apresentavam pericardite recorrente idiopática. Nesse grupo, foi alcançada uma remissão estável e >50% dos pacientes conseguiram descontinuar os corticosteroides. Uma possível limitação é o início de ação lento, o que torna esta opção menos eficaz no tratamento de um ataque agudo de pericardite, mas mais eficaz como agente poupador de esteroides<sup>90</sup>.

As IVIGs atuam em vários níveis moleculares, resultando na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, na regulação negativa de moléculas de adesão, na expressão e receptores de quimiocinas e na neutralização de autoanticorpos circulantes. Também podem favorecer a eliminação de um agente infeccioso, agindo assim em mecanismos imunomediados e infecciosos responsáveis pela pericardite recorrente. Isso as tornam teoricamente superiores a outros agentes imunossupressores que, embora contrastem os mecanismos imunomediados, podem prejudicar a eliminação de um agente infeccioso e, assim, predispor a falhas no tratamento e novas recorrências na pericardite devido a uma causa infecciosa<sup>91</sup>.

A administração de IVIG consiste em infusões lentas de 400 a 500 mg/kg/dia, durante 5 dias, repetíveis após 1 mês, se necessário. Moretti et al<sup>92</sup> analisaram retrospectivamente 9 pacientes, com pericardite refratária e sem doença sistêmica, tratados com altas doses de IVIGs, registrando

resposta em 8 deles. Em 4 casos foi notificada uma resposta após o primeiro ciclo, 2 casos tiveram uma única recidiva menor tratada eficazmente com corticosteroides, 2 pacientes necessitaram de um segundo ciclo de IVIGs após uma recorrência de pericardite, com subsequente remissão completa. Um paciente não respondeu a 3 ciclos de terapia. A eficácia de IVIGs também foi relatada em estudo realizado em 2 crianças com pericardite refratária recorrente após cirurgia cardíaca<sup>93</sup>.

Em estudo de revisão, Imazio et al<sup>91</sup> avaliaram um total de 30 pacientes. Durante um acompanhamento de quase 2 anos, 22 pacientes não apresentaram recorrência, sendo que a maioria conseguiu descontinuar os corticosteroides. A taxa de pacientes em uso de esteroides reduziu de 63,3% iniciais para 16,6% no final da observação. Nenhum evento adverso significativo foi registrado.

Anakinra é uma forma recombinante do antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1) e atua contrastando os efeitos biológicos da IL-1, que é uma citocina pró-inflamatória. É administrado por injeção subcutânea diária de 1 a 2 mg/kg/dia, até 100 mg/dia como dose máxima, durante vários meses, embora a duração ideal seja desconhecida<sup>94</sup>. Em relato de caso, Finetti et al<sup>94</sup> descreveram 15 casos – sendo 12 pacientes pediátricos e 3 adultos –, que alcançaram resposta completa e foram capazes de retirar todas as terapias, exceto anakinra, após um acompanhamento médio de 39 meses. Os resultados também mostraram que 14 pacientes iniciaram a redução gradual e 6 deles (43%) tiveram uma recaída, com resposta imediata após a reintrodução do anakinra.

Em uma série de casos, Lazaros et al<sup>95</sup> verificaram que 10 pacientes adultos responderam rapidamente ao anakinra, registrando alívio dos sintomas, normalização da PCR e redução / descontinuidade diminuir/descontinuar a corticosteroides após um tempo médio de 37,5 dias. Porém, foi relatada uma taxa de recidiva precoce de 70% após a descontinuação inicial do anakinra. Um em cada cinco casos foi tratado apenas com colchicina e AINEs, enquanto quatro casos precisaram reiniciar o tratamento com anakinra. Após um acompanhamento de 16 meses, Jain et al<sup>96</sup> relataram que os 13 pacientes avaliados em seu estudo apresentaram solução completa ou pelo menos parcial dos sintomas e 11 deles interromperam com sucesso a terapia concomitante após o uso de anakinra.

Em 2016, Brucato et al<sup>97</sup> publicaram os resultados do primeiro ensaio multicêntrico duplo-cego que avaliou o uso de anakinra na pericardite refratária recorrente. O ensaio AIRTRIP submeteram 21 pacientes com resistência à colchicina e dependência de corticosteroides a um tratamento com anakinra por 60 dias, seguido – em caso de resposta – por randomização continuar com anakinra ou mudança para placebo por 6 meses. Após a primeira fase, uma resposta completa ao anakinra, com normalização da proteína C reativa, e descontinuação bem sucedida dos corticosteroides foi registrada em todos os pacientes. No final do acompanhamento de 14 meses, foi observado um benefício significativo para o anakinra, uma vez que 9 em

11 pacientes aleatorizados para receber placebo versus 2 em 10 pacientes aleatorizados para anakinra tiveram uma recorrência de pericardite. O uso de anakinra foi associado a lesões eritematosas transitórias no local da injeção, leve aumento de infecções (4%), elevação de transaminases (4%) e raramente leucopenia, mialgias. Foi relatado um único caso de herpes zoster.

Embora a forma viral/idiopática seja a principal etiologia da pericardite nos países ocidentais, uma causa alternativa é a pericardite bacteriana, sendo mais comum nos países em desenvolvimento e causada pela tuberculose. Nesse caso, é indicado tratamento antibiótico específico imediato, juntamente com drenagem pericárdica de derrame pericárdico purulento, a fim de prevenir complicações como pericardite constrictiva e desfechos fatais. Apesar do tratamento adequado, a mortalidade aos 6 meses é de cerca de 26% e aproximadamente 40% entre pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida<sup>78</sup>.

A tentativa de otimizar a terapia médica não conseguiu demonstrar melhora na sobrevida nos últimos anos. O estudo de Mayosi et al<sup>78</sup> randomizou 1.400 adultos com pericardite tuberculosa definida ou provável para prednisolona ou placebo por 6 semanas e para *M. indicus pranii* ou placebo, administrados em cinco injeções durante 3 meses. Dois terços dos participantes tinham infecção concomitante pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nem as injeções de MIP nem a prednisolona tiveram um efeito significativo na mortalidade, no tamponamento cardíaco com necessidade de pericardiocentese ou na pericardite constrictiva. Além disso, foi observado um aumento de cânceres associados ao HIV em pacientes que receberam injeções de *M. indicus pranii*. A terapia cirúrgica é a última opção a ser considerada quando todas as terapias médicas falham. A pericardiectomia tem sido defendida nesses casos, sendo incluída nas diretrizes da ESC<sup>31</sup>.

## **4.4.2 Derrame pericárdico**

### **4.4.2.1 Derrame pericárdico com pericardite**

Quando o derrame pericárdico está associado à pericardite, o tratamento deve ser o recomendado para pericardite, utilizando aspirina ou AINEs e colchicina, sendo os corticosteróides considerados como segunda opção. O derrame pericárdico também gerar um envolvimento mais complexo pericárdico, causando febre, dor no peito, fricção e derrame pleural com evidência de inflamação sistêmica, após cirurgia cardíaca, sendo o trauma cirúrgico, conhecido como síndrome pós-pericardiotomia, um gatilho para inflamação subsequente e possíveis reações autorreativas<sup>2</sup>.

Apesar da eficácia comprovada da colchicina na pericardite aguda e dos resultados promissores do ensaio COPPS<sup>98</sup> – em que a síndrome pós-pericardiotomia foi reduzida pela colchicina pós-operatória – dados contrastantes foram publicados. O estudo COPPS-2<sup>99</sup> teve como objetivo determinar os efeitos do uso perioperatório de colchicina oral. Embora a incidência de síndrome pós-pericardiotomia tenha sido reduzida no grupo

colchicina, nenhuma diferença foi encontrada no resultado de FA pós-operatória ou derrame pericárdico/pleural pós-operatório após um acompanhamento de 3 meses.

O estudo POPE-2<sup>100</sup> randomizou 197 pacientes com derrame pericárdico moderado a grave persistente cerca de 7 dias após cirurgia cardíaca para receber colchicina ou placebo. Os resultados preliminares não mostraram benefício significativo da colchicina na evolução do derrame após seguimento médio de 29 dias. Em ECR realizado em pacientes com derrame pericárdico leve a moderado após cirurgia cardíaca, os resultados mostraram que após 2 semanas de tratamento randomizado com colchicina (n=74) ou placebo (n=75) não houve diferença no tamanho do derrame pericárdico<sup>101</sup>.

#### **4.4.2.2 Derrame pericárdico sem pericardite**

Em cerca de 50 a 60% dos casos, o derrame pericárdico está associado a uma doença sistêmica conhecida ou próxima. O tratamento específico da doença subjacente é geralmente eficaz também para tratar o derrame pericárdico, como demonstrado em alguns relatos de casos. Foi observado que o derrame pericárdico responde a esteroides e imunoglobulinas intravenosas em uma síndrome semelhante a vazamento capilar sistêmico<sup>102</sup>. A doença de Erdheim-Chester – uma histiocitose de células não-Langerhans – também pode ter envolvimento cardíaco com derrame pericárdico. Nesse caso, o INF-alfa pode ser usado, embora com resposta variável e baixa tolerância<sup>103</sup>. Como alternativa, o antagonista do TNF-alfa ou a terapia com alvo molecular específico mostraram resultados satisfatórios. Na ausência de inflamação, esses tratamentos geralmente não são eficazes e não existem terapias médicas comprovadas para reduzir um derrame não inflamatório isolado<sup>104,105</sup>.

## **REFERÊNCIAS**

1. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:308-317.
2. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart.* 2015;101:1159-1168.
3. Imazio M, Gribaudo E, et al. Recurrent pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:360-368.
4. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017. 59(4):380-388.
5. Hoit BD. Anatomy and physiology of the pericardium. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):481-490.

6. Spodick DH. Macrophysiology, microphysiology, and anatomy of the pericardium: a synopsis. *Am Heart J*. 1992;124(4):1046-1051.
7. Hayase J, Mori S, Shivkumar K, Bradfield JS. Anatomy of the pericardial space. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(3):265-270.
8. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 2019.
9. Xu B, Kwon DH, Klein AL. Imaging of the pericardium: a multimodality cardiovascular imaging update. *Cardiol Clin*. 2017;35(4):491-503.
10. 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(21):2311-2328.
11. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(11):1180-1191.
12. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol*. 2015;6:62.
13. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013;34(16):1186-1197.
14. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med*. 2003;349(7):684-690.
15. Miyazaki T, Pride HP, Zipes DP. Prostaglandins in the pericardial fluid modulate neural regulation of cardiac electrophysiological properties. *Circ Res*. 1990;66(1):163-175.
16. Pejkoivic B, Bogdanovic D. The great cardiac vein. *Surg Radiol Anat*. 1992;14(1):23-28.
17. Syed F, Lachman N, Christensen K, et al. The pericardial space: obtaining access and an approach to fluoroscopic anatomy. *Card Electrophysiol Clin*. 2010;2(1):9-23.
18. Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin*. 2017;35:505-513.

19. 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.
20. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation.* 2014;130:1601-1606.
21. Imazio M, Brucato A, Derosa FG, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med.* 2009;10:217-230.
22. Hammer Y, Bishara J, Eisen A, Iakobishvili Z, Kornowski R, Mager A. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol.* 2017;40:1152-1155.
23. 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.
24. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med.* 2015;128:784.
25. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168:648-652.
26. 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:ty107.
27. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115:2739-2744.
28. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1102-1108.
29. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart.* 2019;105:180-188.
30. 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.
31. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis

and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:2921-2964.

32. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2004;351:2195-2202.

33. Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol*. 1974;33:470-44.

34. 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.

35. 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.

36. Chetrit M, Xu B, Verma BR, Klein AL. Multimodality Imaging for the Assessment of Pericardial Diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:41.

37. 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.

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

39. Young PM, Glockner JF, Williamson EE, et al. MR imaging findings in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1099-1109.

40. 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.

41. Imazio M, Pivetta E, Restrepo SP, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2019.

42. Al-Mallah MH, Almasoudi F, Ebid M, Ahmed AM, Jamiel A. Multimodality imaging of pericardial diseases. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:89.

43. Mager A, Berger D, Ofek H, Hammer Y, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol.* 2018; 270:197-199.
44. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2362-2371.
45. Shah NP, Verma BR, Ala CK, et al. Exercise is good for the heart but not for the inflamed pericardium? *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1880-1881.
46. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121: 916-928.
47. 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.
48. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369:1522-1528.
49. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:1062-1070.
50. 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.
51. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiologic diagnosis. *Heart.* 2004;90:252-254.
52. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:928-935.
53. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Soler-Soler J. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J.* 1999;138:759-764.

54. 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.
55. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1445-1452.
56. Szabo G, Schmack B, Bulut C, et al. Constrictive pericarditis: risks, aetiologies and outcomes after total pericardiectomy: 24 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:1023-1028.
57. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J*. 2013;34:3538-3546.
58. Im E, Shim CY, Hong GR, et al. The incidence and clinical outcome of constrictive physiology after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2110-2112.
59. D'Elia E, Ferrazzi P, Imazio M, et al. Constrictive pericarditis: a common physiopathology for different macroscopic anatomies. *J Cardiovasc Med*. 2019.
60. 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;100:1380-1386.
61. 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.
62. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med*. 2000;132:444-450.
63. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterization and echocardiographic study. *Heart*. 2013;99:1376.
64. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:526-534.
65. Kusunose K, Dahiya A, Popovic ZB, et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:399-406.

66. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:163-172.
67. 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.
68. Rienmuller R, Doppman JL, Lissner J, Kemkes BM, Strauer BE. Constrictive pericardial disease: prognostic significance of a nonvisualized left ventricular wall. *Radiology*. 1985;156:753-755.
69. Chang SA, Choi JY, Kim EK, et al. [(18)F] fluorodeoxyglucose PET/CT predicts response to steroid therapy in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:750-752.
70. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet*. 2004;363:717-727.
71. Hoit BD, Shaw D. The paradoxical pulse in tamponade: mechanisms and echocardiographic correlates. *Echocardiography*. 1994;11:477-487.
72. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. *Card Fail Rev*. 2015;1:90-95.
73. 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.
74. 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.
75. Syed FF, Ntsekhe M, Mayosi BM, Oh JK. Effusive-constrictive pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18:277-287.
76. Mookadam F, Moustafa SE, Sun Y, et al. Infectious pericarditis: an experience spanning a decade. *Acta Cardiol*. 2009;64:297-302.
77. van der Bijl P, Herbst P, Doubell AF. Redefining effusive-constrictive pericarditis with echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24:317-323.

78. Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M, et al. Mortality in patients treated for tuberculous pericarditis in sub-Saharan Africa. *S Afr Med J*. 2008;98:36-40.
79. Le Winter M. Acute pericarditis. *New Engl J Med*. 2014;371:2410-2416.
80. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH. Colchicine: old and new. *Am J Med*. 2015; 128(5):461-470.
81. Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, et al. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*. 1987;2:1517.
82. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in Addition to Conventional Therapy for Acute Pericarditis. *Circulation*. 2005;112:2012-2016.
83. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1987-1991.
84. Imazio M, Brucato A, Cemin R. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-414.
85. 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.
86. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:96.
87. Alabed S, Pérez-Gaxiola G, Burls A. Colchicine for children with pericarditis: systematic review of clinical studies. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):953-956.
88. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667-671.
89. Alraies MC, Baibars M, Klein AL. When does pericarditis merit a workup for autoimmune or inflammatory disease? *Cleve Clin J Med*. 2015;82(5):285-286.
90. Vianello F, Cinetto F, Cavarero M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol*. 2011;147:477-478.

91. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *J Cardiovasc Med*. 2016;17:263–269.
92. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112:1493-1498.
93. Rosa del Fresno M, Peralta J, Granados M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory recurrent pericarditis. *Pediatrics*. 2014;134: 1441-1446.
94. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr*. 2014;164:1425-1431.
95. Lazaros G1, Vasileiou P1, Koutsianas C, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2215-2217.
96. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, et al. Effectiveness and safety of anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol*. 2015;116:1277-1279.
97. 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(18):1906-1912.
98. Imazio M1, Trincherò R, Brucato A, et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749-2754.
99. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-1023.
100. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, et al. Colchicine for post-operative pericardial effusion: preliminary results of the POPE-2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1198-1199.
101. Izadi Amoli A, Bozorgi A, HajHosseini Talasaz A, et al. Efficacy of colchicine versus placebo for the treatment of pericardial effusion after open-heart surgery: A randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2015;170(6):1195-1201.

102. Prete M, Urso L, Fatone MC, et al. Antiphospholipids syndrome complicated by a systemic capillary leak-like syndrome treated with steroids and intravenous immunoglobulins: a case report. *medicine*. 2016;95(5):e2648.
103. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, et al. Cardiovascular involvement in Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature. *Medicine*. 2015;94(43):e1365.
104. Ferrero E, Belloni D, Corti A, et al. TNF- $\alpha$  in Erdheim-Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology*. 2014;53(1):198-200.
105. Houston BA, Miller PE, Rooper LM, et al. Clinical problem-solving. From dancing to debilitated. *N Engl J Med*. 2016;374(5):470-477.