

Dosagem dos Níveis de NT Pro-BNP nas Afecções Pericárdicas e sua Utilidade como Método Complementar de Avaliação de Restrição Diastólica. Experiência inicial de 25 casos

NT Pro-BNP Levels in Pericardial Diseases and How They are Used as Complementary Evaluation Method of Diastolic Restriction. Initial Experience: 25 Cases

Fábio Fernandes, Izabel José de Almeida, Félix J. A. Ramires, Paula C. Buck, Vera M. C. Salemi, Bárbara M. Ianni, Rogério Rabelo, Charles Mady
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - São Paulo, SP

OBJETIVO

Determinar se os níveis de NT pro-BNP encontram-se elevados em pacientes com afecções pericárdicas e avaliar a sua relação com medidas ecocardiográficas de disfunção diastólica.

MÉTODOS

Vinte e cinco pacientes foram divididos em dois grupos: 1) derrame pericárdico (DP), 15 pacientes; 2) pericardite constrictiva (PC), 10 pacientes. Foi constituído um grupo controle de 30 indivíduos sem doença cardíaca. O grau de derrame pericárdico foi avaliado pelo ecocardiograma bidimensional e a restrição avaliada pelo Doppler pulsátil do fluxo mitral. O diagnóstico de PC foi confirmado por meio da ressonância magnética. Os níveis de NT pro-BNP foram medidos por imunoensaio com detecção por eletroquimioluminescência.

RESULTADOS

Dos 15 pacientes com DP, 14 apresentavam DP importante e apenas 1, moderado. Log NT pro-BNP esteve aumentado no DP ($p < 0,05$), com média de log 2,31 pg/ml e PC ($p < 0,05$), com média de log 2,67 pg/ml, quando comparados ao grupo controle, média de log 1,32 pg/ml. Não houve diferença entre DP e PC ($p = 0,149$). O log NT pro-BNP correlacionou-se com o pico de velocidade da onda E ($r = 0,845$; $p = 0,001$) e com a relação E/A ($r = 0,717$; $p = 0,003$).

CONCLUSÃO

O NT pro-BNP encontra-se aumentado nas afecções pericárdicas e apresenta relação com o grau de disfunção diastólica, podendo servir como método adicional na quantificação de restrição.

PALAVRAS-CHAVE

Derrame pericárdico, pericardite constrictiva, NT pro-BNP.

OBJECTIVE

To determine whether NT pro-BNP levels are high in patients reporting pericardial diseases, as well as to investigate how they relate to diastolic dysfunction echocardiographic measures.

METHODS

Twenty-five patients were split into two groups: 1) pericardial effusion (PE): 15 patients; 2) constrictive pericarditis (CP): 10 patients. A control group was made up with 30 individuals reporting no heart disease. Pericardial effusion was evaluated by bidimensional echocardiogram, with restriction evaluated by pulsed Doppler of mitral flow. CP diagnosis was confirmed by MRI. NT pro-BNP levels were measured by immunoassay and detected by electrochemiluminescence.

RESULTS

From the 15 PD patients, 14 reported relevant PD, and only 1, moderate PD. Log NT pro-BNP was shown to be higher in PD ($p < 0.05$), with log mean of 2.31 pg/ml and CP ($p < 0.05$), with log mean of 2.67 pg/ml, when compared to control group, log mean of 1.32 pg/ml. No difference was reported between PD and CP ($p = 0.149$). The NT pro-BNP log showed to be correlated to peak velocity of the E wave ($r = 0.845$; $p = 0.001$) and with E/A ($r = 0.717$; $p = 0.003$).

CONCLUSION

NT pro-BNP is shown to have increased in pericardial diseases, and is associated to diastolic dysfunction. It may serve as an additional method in quantifying restriction.

KEY WORDS

Pericardial effusion, constrictive pericarditis, NT pro-BNP.

Correspondência: Fábio Fernandes • Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: car_fabio@incor.usp.br

Recebido em 28/10/04 • Aceito em 30/03/05

As doenças pericárdicas apresentam várias etiologias, levando a diferentes tipos de acometimentos morfológicos. O exame físico e os métodos complementares não-invasivos são úteis no diagnóstico de derrames e constrictões pericárdicas. Entretanto, ainda existem dificuldades na quantificação da restrição nestes pacientes.

A decisão de se adotar uma técnica invasiva é influenciada pelo quadro clínico do paciente. Quando este é evidente, com presença de hipotensão arterial, dispnéia e pulso paradoxal, não existe controvérsia quanto ao procedimento. Por outro lado, o achado de derrame pericárdico importante e ausência de sintomatologia levam a uma dúvida quanto à necessidade de intervenção¹.

O NT pro-BNP é descrito como sendo um marcador de disfunção sistólica e diastólica, sendo utilizado como método complementar na avaliação e acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca².

O objetivo deste estudo foi determinar os níveis séricos de NT pro-BNP nos pacientes com derrame pericárdico e pericardite constrictiva e avaliar sua relação com as medidas de função diastólica, obtidas pelo ecocardiograma.

MÉTODOS

Foram avaliados, de forma prospectiva e consecutiva, 25 pacientes sintomáticos, no período de 2003 a 2004. Os pacientes foram divididos em grupo derrame pericárdico (DP), 15 pacientes, 10 mulheres, 3 da raça negra, com idade entre 21 e 76 anos (média 54 ± 15), e 10 pacientes com pericardite constrictiva (PC), 3 mulheres, 2 da raça negra, com idade entre 16 e 71 anos (média 32 ± 17). Foi constituído um grupo controle de 30 indivíduos sem doença cardíaca, sendo 15 mulheres, 2 da raça negra, com idade entre 37 e 68 anos (média 47 ± 12).

Após a avaliação clínica inicial, o tipo de acometimento foi caracterizado pelo ecocardiograma e pela ressonância magnética, nos casos de espessamento pericárdico.

Foram considerados como critérios de exclusão: creatinina sérica $> 1,4$ mg/dl, disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção $< 55\%$, avaliada pelo ecocardiograma pelo método Teichholz), fibrilação atrial, gravidez e lactação.

O estudo ecocardiográfico foi realizado com os pacientes em decúbito lateral esquerdo e dorsal, com o aparelho *Acuson* (Sequóia 512, Mountain View, CA), equipado com transdutor multifrequencial de 2,5 - 4,0 MHz. Foram realizados estudos ecocardiográficos completos, sendo obtidas pelo menos três medidas de cada variável e, a seguir, calculou-se a média de cada valor obtido.

As medidas, em modo-M, foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia³. A massa ventricular esquerda foi calculada por meio da fórmula modificada de Devereux, corrigida pela área de superfície corporal e expressa

também como índice de massa⁴. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi determinada pelo método de Teichholz⁵. Derrame pericárdico importante foi definido pela presença de derrame pericárdico posterior e anterior maior que 20 mm e moderado, entre 10 e 20 mm⁶.

O fluxo mitral foi obtido pelo Doppler pulsátil em corte apical 4 câmaras, com a amostra de volume posicionada nas bordas dos folhetos valvares, com redução do ganho e filtro para obter melhor definição do fluxo. Foram medidos o pico de velocidade das ondas E e A, relação E/A⁷.

Para a análise da variação respiratória da velocidade de fluxo mitral, foi obtida a média da onda E de 3 ciclos cardíacos na inspiração e de outros 3 ciclos na expiração. Assim, dessas médias, foi calculada a variação percentual, sendo considerado valor de referência uma variação $\geq 25\%$ ^{8,9}.

O diagnóstico de pericardite constrictiva foi confirmado pelos achados da ressonância magnética, pela presença de espessamento pericárdico acima de 4 mm.

A determinação do NT pro-BNP foi realizada com a coleta de sangue periférico em veia do antebraço em tubo seco, mantido em gelo e centrifugado sob refrigeração por 10 minutos a 3.000 rpm. Separado o soro usado na determinação do NT pro-BNP, os níveis foram medidos por imunoensaio, com detecção por eletroquimioluminescência.

Para análise estatística, foram utilizados o teste ANOVA e o teste Tukey HSD para avaliar as diferenças do log NT pro-BNP entre os grupos. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a relação entre o log NT pro-BNP e os parâmetros ecocardiográficos (pico de velocidade da onda E, A e relação E/A).

RESULTADOS

Quatorze pacientes apresentavam derrame pericárdico importante e apenas um, moderado. Três pacientes apresentavam sinais ecocardiográficos de tamponamento cardíaco. O diagnóstico etiológico foi de tuberculose (2), adenocarcinoma pulmonar (1), hipotireoidismo (1), doença reumatológica (3), artrite reumatóide (2), esclerodermia - síndrome CREST (1) e idiopático (10). Em apenas quatro pacientes não foi realizada a pericardiocentese, sendo introduzido tratamento específico para a doença de base (hormônios tireoidianos e anti-inflamatórios).

Na pericardite constrictiva, o diagnóstico foi secundário a tuberculose em 2 pacientes, sendo nos outros, idiopático. Os sintomas relatados foram: dispnéia aos esforços (8 pacientes), aumento de volume abdominal com ascite (5 pacientes), edema de membros inferiores (6 pacientes). Todos os pacientes com PC foram operados, com exceção de um, que evoluiu para óbito enquanto aguardava compensação clínica para cirurgia. Esse era o paciente que apresentava maiores níveis de NT pro-BNP do estudo.

O resultados ecocardiográficos dos pacientes com derrame pericárdico e pericardite constrictiva estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Medidas ecocardiográficas dos pacientes com derrame pericárdico e pericardite constrictiva

Variáveis	DP	PC
Septo (cm)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
PP (cm)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
DDVE (cm)	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,7
DSVE (cm)	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,7
AE (cm)	3,4 ± 0,5	4,5 ± 0,8
FE (%)	72 ± 3	68 ± 2

DDVE- diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; DSVE- diâmetro sistólico ventrículo esquerdo; AE - tamanho do átrio esquerdo; FE- fração de ejeção ventrículo esquerdo; DP - derrame pericárdico; PC - pericardite constrictiva

O log NT pro-BNP esteve estatisticamente aumentado ($p < 0,05$) no DP, com média de log 2,31 pg/ml (IC 95%: 2,00-2,61 log pg/ml) e PC, com média de log 2,67 pg/ml (IC 95%: 2,29-3,05 log pg/ml), quando comparados a um grupo controle, com média de log 1,32 pg/ml (IC 95%: 1,18-1,47 log pg/ml). Não houve diferença estatisticamente significativa entre DP e PC ($p=0,149$) (figs. 1 e 2). Log NT pro-BNP correlacionou-se com parâmetros ecocardiográficos E/A ($r = 0,717$; $p = 0,003$) e pico de velocidade da onda E ($r = 0,845$; $p = 0,001$) (figs. 3 e 4).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foi demonstrado que pacientes com comprometimento pericárdico e função ventricular preservada apresentam níveis elevados de NT pro-BNP. Este achado abre perspectivas para utilização do método como exame complementar no diagnóstico de restrição em pacientes com derrames e constrictões pericárdicas.

O achado de derrame pericárdico importante ou de espessamento pericárdico, ao ecocardiograma, em

pacientes sem sinais e sintomas clínicos de restrição, deixa dúvida quanto à realização ou não de pericardiocentese ou de outro procedimento cirúrgico.

A indicação de intervenção pericárdica é controversa, sendo que alguns autores sugerem a realização de pericardiocentese de rotina com finalidade diagnóstica, a despeito da presença de tamponamento¹⁰. Para este propósito, a biópsia pericárdica por Marfan apresenta baixa sensibilidade, (cerca de 10,5%), devendo a decisão ser individualizada¹¹. Por outro lado, nem sempre existe correlação entre os achados clínicos e ecocardiográficos no diagnóstico de tamponamento em pacientes com derrame pericárdico moderado a importante. Mercé e cols.⁶ encontraram colapsos de câmaras direita em 53% dos pacientes com efusões importantes. Cerca de 89% dos pacientes com sintomas clínicos de tamponamento demonstravam colapso de pelo menos uma câmara. Todavia, em 33% dos pacientes que não apresentavam sintomas de tamponamento existia colapso de pelo menos uma câmara.

O grau da volemia, pressões intracardíacas, espessamento e rigidez das paredes cardíacas são fatores que, ao ecocardiograma, influenciam parcialmente a presença de colapso das câmaras¹². Sagristà-Sauleda e cols.¹³, avaliando pacientes com derrame pericárdico importante por um longo período, concluíram que efusão é bem tolerada na maioria dos pacientes, porém a presença de tamponamento ocorreu inesperadamente.

Neste estudo, a avaliação da função diastólica do VE foi feita por meio do Doppler pulsátil do fluxo mitral. Entretanto, este fluxo oscila em forma de U ou de parábola. Assim, indivíduos normais apresentam a relação E/A entre 1 e 2. À medida que ocorre a disfunção diastólica, esta relação fica < 1 (padrão alteração do relaxamento), onde apenas o relaxamento está alterado. Quando, além do relaxamento lentificado, a complacência ou distensibilidade ventricular fica comprometida, observa-se padrão pseudonormal, caracterizado por E/A entre 1 e 2. Na presença de relaxamento lentificado,

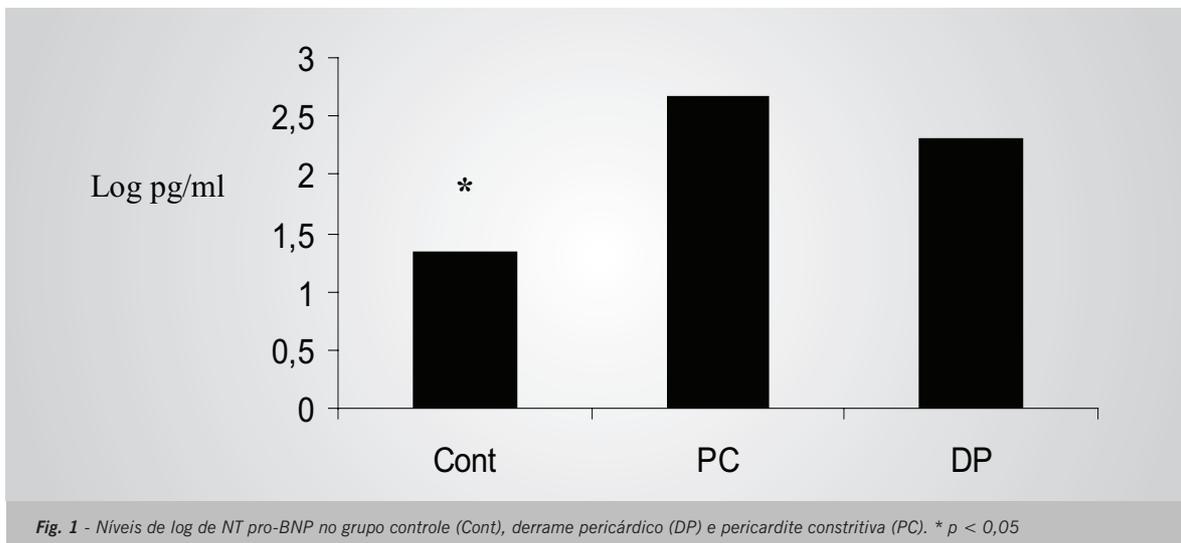


Fig. 1 - Níveis de log de NT pro-BNP no grupo controle (Cont), derrame pericárdico (DP) e pericardite constrictiva (PC). * $p < 0,05$

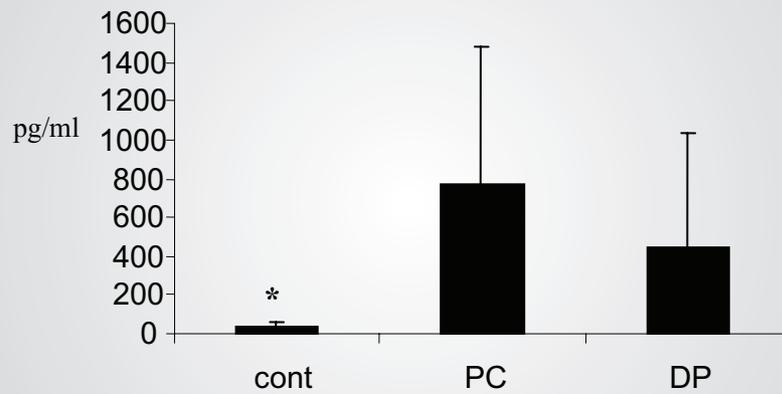


Fig. 2 - Medidas absolutas dos valores de NT pro-BNP nos grupos derrame pericárdico (DP), pericardite constrictiva (PC) e controle (cont). *p < 0,05

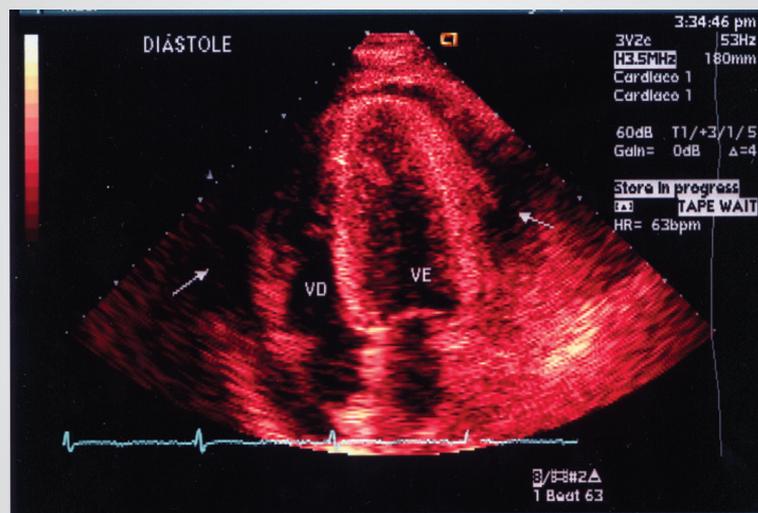


Fig. 3 - Corte apical 4 câmaras – derrame pericárdico de grau importante em diástole (setas)

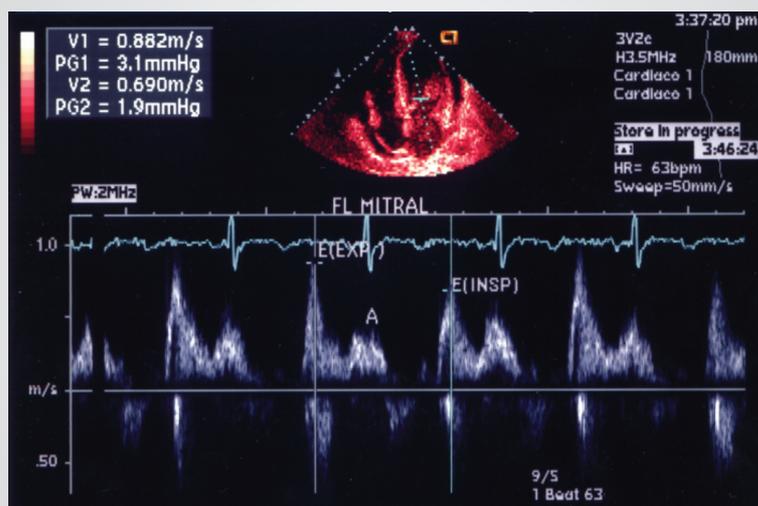


Fig. 4 - Doppler pulsátil com amostra posicionada ao nível das bordas dos folhetos da valva mitral - observa-se padrão restritivo do fluxo diastólico mitral. Nota-se, também, variação da velocidade da onda E mitral com a respiração de 28%. Este paciente apresentava valor de NT-proBNP de 1.996 pg/ml

complacência reduzida e aumento importante da pressão atrial esquerda, o fluxo de enchimento ventricular torna-se restritivo, caracterizado por $E/A > 2$. A limitação da análise da função diastólica apenas pelo Doppler pulsátil do fluxo mitral é que, por meio deste método, não se pode diferenciar o padrão de enchimento ventricular normal do pseudonormal, sendo necessária a utilização de outros métodos, como o fluxo de veias pulmonares ou o Doppler tecidual. Assim, a excelente correlação entre os índices de função diastólica (E e E/A) e o NT pro-BNP, observada neste estudo, ocorreu devido ao fato de ser extremamente improvável termos algum paciente com o padrão de enchimento ventricular normal. Desta forma, considerando apenas os padrões alteração de relaxamento, pseudonormal e restritivo, que oscilam de forma linear, encontramos excelente correlação com o NT pro-BNP.

Mérce e cols.⁶ descreveram sensibilidade e especificidade de 75% e 91%, respectivamente, da análise do fluxo venoso em pacientes com sintomas clínicos de tamponamento. Desta forma, a utilização de outros métodos complementares diagnósticos, tais como o NT pro-BNP, poderia auxiliar na escolha do melhor momento da intervenção.

Na literatura, existem poucos estudos que avaliaram a presença de fatores natriuréticos nas afecções pericárdicas, a maioria, utilizando o fator natriurético atrial. Nestes estudos, há aumento do fator natriurético atrial após a correção cirúrgica do tamponamento e da pericardite constritiva. A explicação para tal fato seria de que as afecções pericárdicas ocasionariam restrição da distensibilidade atrial, limitando a secreção do fator natriurético atrial e reduzindo seus efeitos diuréticos e natriuréticos^{14,15}. Com relação ao BNP, apenas um estudo avaliou seus níveis em pacientes com tamponamento antes e após 30 minutos da pericardiocentese. Os resultados demonstraram que o BNP estava significativamente aumentado em relação ao grupo controle, não havendo diferenças após o procedimento terapêutico¹⁶.

Acreditamos que a disfunção diastólica secundária ao derrame e à constrição pericárdica estaria relacionada com a elevação dos níveis séricos de NT pro-BNP. Estudos experimentais demonstram que mesmo colapsos regionais estão associados à redução do débito cardíaco e que este achado ecocardiográfico usualmente ocorre antes do desenvolvimento de hipotensão e do pulso paradoxal¹⁷.

Kaszaki e cols.¹⁸ demonstraram que com a redução do débito cardíaco no tamponamento pericárdico experimental existia liberação de substância vasoativas. Dentre as substâncias vasoconstritoras, destacou-se a liberação de vasopressina, epinefrina, norepinefrina e renina. Além disso, com o efeito de atenuar e contra-regular a excessiva liberação de substâncias vasoconstritoras, houve também liberação de uma substância vasodilatadora, a histamina. Talvez esta seria uma outra possível explicação para o

aumento dos níveis dos hormônios natriuréticos, que são substâncias sabidamente vasodilatadoras.

Na constrição pericárdica, a indicação cirúrgica clássica ocorre nos casos em que há insuficiência cardíaca clínica. Nesta condição, a intervenção não deve ser adiada, pois, pacientes em classe funcional avançada (IV da NYHA) apresentam maior mortalidade (30 - 40% x 6 - 19%) e menor benefício. A melhora da sintomatologia e a normalização das pressões cardíacas podem ocorrer em alguns meses após pericardiectomia¹⁹. Já nos casos de pacientes em classe funcional I, sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca, a pericardiectomia não deve ser realizada¹².

As formas subclínicas de constrição incluem pacientes que, após um ou vários surtos de inflamação pericárdica, evoluem com espessamento pericárdico. Este grupo mereceu pouca atenção até o momento, sendo a forma menos estudada desta moléstia. É aquela na qual os pacientes são assintomáticos, apresentando alterações ecocardiográficas e função sistólica em repouso normal. O fato de serem assintomáticos gera dificuldade diagnóstica e conseqüente subvalorização do problema. Como uma parte deles evolui para constrição, com todas as suas conseqüências, é importante termos profundo conhecimento sobre essa fase evolutiva da doença. Se tivermos possibilidade de acompanhar esses indivíduos com dosagens seriadas de marcadores de disfunção diastólica, poderemos modificar as curvas de sobrevida, com indicação precoce de pericardiectomia. Nosso estudo demonstrou que, em pacientes sintomáticos com constrição pericárdica, há aumento dos níveis de NT pro-BNP. O NT pro-BNP poderia ser mais um método complementar no seguimento dos casos iniciais de espessamento pericárdico, quando o paciente ainda não apresenta sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

Por outro lado, o NT pro-BNP poderia também ser utilizado como fator prognóstico. O paciente do grupo com pericardite constritiva que evoluiu para óbito era aquele que também apresentava maiores níveis de NT pro-BNP.

Este estudo demonstra a experiência inicial com o uso do NT pro-BNP para diagnóstico complementar nas afecções pericárdicas. Entretanto, acreditamos que apenas um estudo com um número maior de pacientes poderia responder a algumas questões do método com relação à sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, bem como, marcador prognóstico nas restrições pericárdicas.

Agradecimentos

A Márcia Moreira Holcman, pelo auxílio na análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. 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: 106-9.
2. Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004; 15; 6: 281-7.
3. Sahn D, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations Regarding Quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a Survey of

- Echocardiographic Measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
4. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
 5. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
 6. 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(4 Pt 1): 759-64.
 7. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 271-91.
 8. Oh JK, Hatle LK, Seward JB et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 154-62.
 9. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 181-94.
 10. Pego-Fernandes PM, Fernandes F, Ianni BM. Videopericardioscopia. Como melhorar a eficácia diagnóstica nos derrames pericárdicos. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77: 399-406.
 11. Fernandes F, Ianni BM, Arteaga E, Benvenuti L, Mady C. Valor da biópsia pericárdica no diagnóstico etiológico das pericardiopatias. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 393-5.
 12. Sagrista Sauleda J. Clinical decision making based on cardiac diagnostic imaging techniques (I). Diagnosis and therapeutic management of patients with cardiac tamponade and constrictive pericarditis. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(2): 195-205.
 13. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med* 1999; 341: 2054-9.
 14. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of edema in constrictive pericarditis. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormone. *Circulation* 1991; 83: 1880-7.
 15. Panayiotou H, Haitas B, Hollister AS. Atrial wall tension changes and the release of atrial natriuretic factor on relief of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1995; 129: 960-7.
 16. Lang CC, McAlpine HM, Choy AM, Pringle TH, Coutie WJ, Struthers AD. Effect of pericardiocentesis on plasma levels of brain natriuretic peptide in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 1992; 15; 70: 1628-9.
 17. Schwartz SL, Pandian NG, Cao QL, Hsu TL, Aronovitz M, Diehl J. Left ventricular diastolic collapse in regional left heart cardiac tamponade. An experimental echocardiographic and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 907-13.
 18. Kaszaki J, Nagy S, Tarnoky K, Laczi F, Vecsernyes M, Boros M. Humoral changes in shock induced by cardiac tamponade. *Circ Shock* 1989; 29: 143-53.
 19. Hoit B. Management of effusive and constrictive pericardial heart disease 2002; 105: 2939-42.