

Níveis Séricos de NT pro-BNP: Relação com Função Sistólica e Diastólica nas Miocardiopatias e Pericardiopatias

Serum NT pro-BNP: Relation to Systolic and Diastolic Function in Cardiomyopathies and Pericardiopathies

Charles Mady, Fábio Fernandes, Edmundo Arteaga, Felix José Alvarez Ramires, Paula de Cássia Buck, Vera Maria Cury Salemi, Barbara Maria Ianni, Luciano Nastari, Ricardo Ribeiro Dias

Instituto do Coração - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O NT pro-BNP é marcador de disfunção sistólica e diastólica.

Objetivo: Determinar os níveis de NT pro-BNP em pacientes com cardiopatia chagásica, hipertrófica, restritiva e afecções pericárdicas, e sua relação com medidas ecocardiográficas de disfunção sistólica e diastólica.

Métodos: Cento e quarenta e cinco pacientes foram divididos nos respectivos grupos: 1) cardiopatia chagásica (CCh) – 14 pacientes; 2) miocardiopatia hipertrófica (CMH) – 71 pacientes; 3) endomiocardiopatia (EMF) – 26 pacientes; 4) derrame pericárdico (DP) – 18 pacientes; 5) e pericardite constrictiva (PC) – 16 pacientes. Foi constituído um grupo-controle de 40 indivíduos sem doença cardíaca. O grau de acometimento miocárdico e o derrame pericárdico foram avaliados pelo ecocardiograma bidimensional e a restrição 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 imunoenensaio com detecção por eletroquimioluminescência.

Resultados: O NT pro-BNP esteve aumentado ($p < 0,001$) na CCh (mediana 513,8 pg/ml), CMH (mediana 848 pg/ml), EMF (mediana 633 pg/ml), PC (mediana 568 pg/ml), DP (mediana 124 pg/ml), quando comparados ao grupo-controle (mediana 28 pg/ml). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre PC e EMF ($p = 0,14$). No grupo hipertrófico, o NT pro-BNP correlacionou-se com tamanho de átrio esquerdo ($r = 0,40$; $p < 0,001$) e relação E/Ea ($p < 0,01$). No grupo restritivo, houve uma tendência de correlação com pico de velocidade de onda E ($r = 0,439$; $p = 0,06$).

Conclusão: O NT pro-BNP encontra-se aumentado nas diversas miocardiopatias e afecções pericárdicas, e apresenta relação com o grau de disfunção sistólica e diastólica. (Arq Bras Cardiol 2008;91(1):49-54)

Palavras-chave: Cardiomiopatias, derrame pericárdico, pericardite constrictiva, NT pro-BNP.

Summary

Background: NT pro-BNP is a marker of systolic and diastolic dysfunction.

Objective: To determine NT pro-BNP levels in patients with chagasic, hypertrophic, and restrictive heart diseases, as well as with pericardial diseases, and their relation to echocardiographic measurements of systolic and diastolic dysfunction.

Methods: A total of 145 patients were divided into the following groups: 1) Chagas' heart disease (CHD) – 14 patients; 2) hypertrophic cardiomyopathy (HCM) – 71 patients; 3) endomyocardial fibrosis (EMF) – 26 patients; 4) pericardial effusion (PE) – 18 patients; and 5) constrictive pericarditis (CP) – 16 patients. The control group was comprised of 40 individuals with no heart disease. The degree of myocardial impairment and pericardial effusion were assessed by two-dimensional echocardiography and the degree of restriction by pulsed Doppler transmitral flow. The diagnosis of CP was confirmed through magnetic resonance imaging. NT pro-BNP levels were determined through electrochemiluminescence immunoassay.

Results: NT pro-BNP was increased ($p < 0.001$) in CHD (median = 513.8 pg/ml), HCM (median = 848 pg/ml), EMF (median = 633 pg/ml), CP (median = 568 pg/ml), and PE (median = 124 pg/ml), when compared with the control group (median = 28 pg/ml). No statistically significant differences were found between CP and EMF ($p = 0.14$). In the hypertrophic group, NT pro-BNP was correlated with left atrial size ($r = 0.40$; $p < 0.001$) and with E/Ea ratio ($p < 0.01$). In the restrictive group, there was a trend of correlation with E-wave peak velocity ($r = 0.439$; $p = 0.06$).

Conclusion: NT pro-BNP is increased in the different cardiomyopathies and pericardial diseases and is correlated with the degree of systolic and diastolic dysfunction. (Arq Bras Cardiol 2008;91(1):46-50)

Key words: Cardiomyopathies; pericardial effusion; pericarditis, constrictive.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Charles Mady •

Avenida Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: cmady@cardiol.br, charles.mady@incor.usp.br

Artigo recebido em 21/04/07; revisado recebido em 10/10/07; aceito em 10/12/07.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde define as miocardiopatias como doenças do músculo cardíaco com disfunção e as classifica em dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica do ventrículo direito¹.

Em nosso meio, a cardiopatia chagásica (CCh) é uma das formas mais frequentes de agressão miocárdica que cursam com dilatação^{2,3}.

A miocardiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença primária, caracterizada por hipertrofia do miocárdio, que determina aumento da espessura das paredes sem dilatação ventricular, na ausência de hipertensão arterial, valvopatias, doenças congênitas ou sistêmicas que possam aumentar a espessura da parede. É geralmente assimétrica com importante disfunção diastólica, enquanto a função sistólica em repouso é normal⁴.

Das miocardiopatias, a forma restritiva é a mais rara. Resulta de afecções locais ou sistêmicas. A amiloidose cardíaca é a forma mais prevalente fora dos trópicos. Já em regiões como a Índia, a África, as Américas do Sul e Central, a endomiocardiofibrose (EMF) é a mais frequente⁵. Caracteriza-se por fibrose do endocárdio e miocárdio adjacente, determinando disfunções atrioventriculares⁶.

As doenças pericárdicas que levam à disfunção diastólica são os derrames pericárdicos e a pericardite constrictiva, mas com quadros hemodinâmicos diversos⁷.

A alta prevalência das miocardiopatias e pericardiopatias gera grande impacto na morbidade e mortalidade, com custos sociais médicos diretos e indiretos, internações repetidas e perda de produtividade. Daí, a importância da utilização de métodos complementares diagnósticos com o objetivo de avaliar e selecionar os pacientes de maior risco. Esses métodos também possibilitam o reconhecimento de indivíduos em fases iniciais da doença, ainda sem o quadro clínico conseqüente à disfunção ventricular.

O NT pro-BNP é descrito como um marcador de disfunção sistólica e diastólica, utilizado como método complementar na avaliação e no acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca^{8,9}.

O objetivo deste estudo foi determinar os níveis séricos de NT pro-BNP nas diversas miocardiopatias e afecções pericárdicas e avaliar sua relação com medidas de função sistólica e diastólica obtidas pelo ecocardiograma de repouso.

Métodos

Avaliaram-se prospectivamente 145 pacientes no período de 2003 a 2005. Os pacientes foram divididos em cinco grupos: com cardiopatia chagásica (CCh), miocardiopatia hipertrófica (CMH), endomiocardiofibrose (EMF), derrame pericárdico (DP) e pericardite constrictiva (PC).

Os pacientes com CCh (n = 14) e idade média de 48 ± 9 anos foram caracterizados por disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca (ICC) e, avaliados pelo ecocardiograma, com fração de ejeção <40%.

Foram estudados 71 pacientes com CMH, com idade média de 35 ± 12 anos. O diagnóstico foi estabelecido pela hipertrofia do septo >15 mm.

Avaliaram-se 26 pacientes com EMF, com idade média de 49 ± 7 anos. O diagnóstico foi caracterizado pela obliteração apical de um ou ambos os ventrículos.

Nos pacientes com afecções pericárdicas, após a avaliação clínica, o tipo de acometimento foi caracterizado pelo ecocardiograma e, se necessário, pela ressonância magnética, nos casos com espessamento pericárdico. Os pacientes foram divididos nos grupos: derrame pericárdico (DP), 18 pacientes, idade média de 53 ± 17 anos; e pericardite constrictiva (PC), 16 pacientes, idade média de 32 ± 16 anos.

Para comparação dos resultados, foi constituído um grupo-controle (GC) de 40 pacientes sem cardiopatia estrutural, com idade média de 36 ± 10 anos (tab. 1).

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. O estudo ecocardiográfico foi completo e obtiveram-se pelo menos três medidas de cada variável; a seguir, calculou-se a média dos valores de cada qual.

As medidas, em modo-M, foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰. 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 massa¹¹. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi determinada pelo método de Teichholz¹². Derrame pericárdico importante foi definido pela presença de derrame posterior e anterior >20 mm e moderado entre

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas no grupo-controle e nas diversas miocardiopatias e afecções pericárdicas.

Variáveis	CCh	CMH	EMF	DP	PC	Controle
Idade (anos)	48 ± 9	35 ± 12	49 ± 7	53 ± 17	32 ± 16	36 ± 10
Sexo masculino	7	36	3	15	9	19
Sexo feminino	7	35	23	3	7	21
Classe funcional I/II	-	59	19	-	-	-
Classe funcional III/IV	14	12	4	18	16	-
FE	0,44 ± 0,12	0,72 ± 0,07	0,60 ± 0,04	0,72 ± 0,02	0,63 ± 0,7	0,71 ± 0,03
NT pro-BNP	513	848	633	124	568	28

CCh - cardiopatia chagásica; CMH - miocardiopatia hipertrófica; EMF - endomiocardiofibrose; DP - derrame pericárdico; PC - pericardite constrictiva; FE - fração de ejeção; NT pro-BNP mediana.

Artigo Original

10 e 20 mm¹³. Todos os pacientes com derrame pericárdico eram sintomáticos, portanto com restrição

O fluxo mitral e o tricúspide foram obtidos pelo Doppler pulsátil em corte apical quatro câmaras, com a amostra de volume posicionada na borda dos folhetos valvares, com menor ganho e menor filtro possíveis para obter a melhor definição. Para considerar um padrão restritivo, mediu-se o pico de velocidade das ondas E e A, e foi calculada a relação E/A¹⁴.

O diagnóstico de pericardite constritiva foi confirmado pelos achados da ressonância magnética e presença de espessamento pericárdico > 4 mm.

A restrição nos pacientes com derrame pericárdico foi definida pela presença de efusão importante com sintomas clínicos e alterações do padrão do fluxo mitral. Na pericardite constritiva, além de sinais indiretos de alteração do relaxamento diastólico pela cinerressonância e dilatação de veia cava inferior, foram também consideradas medidas do fluxo mitral (velocidade das ondas E e A, e relação E/A), com presença de uma diminuição maior que 25% do fluxo mitral durante inspiração. Na endomiocardiofibrose, foi considerada a presença de obliteração apical de um ou ambos os ventrículos com alteração sugestiva de fibrose, além de alterações do enchimento do fluxo mitral.

Durante a realização do exame ecocardiográfico foi colhida amostra de sangue periférico em veia do antebraço utilizando-se tubo seco mantido em gelo e centrifugado sob refrigeração por 10 minutos a 3.000 rpm para determinação do NT pro-BNP. Separado o soro usado na determinação do NT pro-BNP, os níveis foram medidos por imunensaio com detecção por eletroquimioluminescência.

Análise estatística

Realizou-se a estatística descritiva do NT pro-BNP por meio

de medianas e erro-padrão, para cada grupo de doenças.

Posteriormente, foram realizados os seguintes testes estatísticos:

- Análise de variância para comparar os valores do NT pro-BNP entre os grupos de doenças. Para usar a análise de variância paramétrica para amostras independentes ou teste t-Student não-pareado, as variáveis precisam atender à suposição de normalidade e de homogeneidade; quando uma dessas condições não ocorreu, o teste utilizado foi o método de Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney.

- O teste de Spearman foi utilizado para analisar a associação entre o NT pro-BNP e os parâmetros ecocardiográficos (velocidade das ondas E e A, e relação E/A).

Resultados

Os valores de NT pro-BNP foram elevados ($p < 0,001$) nos pacientes com CCh, CMH, EMF, PC e DP, quando comparados ao grupo-controle (tab. 1 e fig. 1).

Nos pacientes com CMH, o NT pro-BNP correlacionou-se com a classe funcional III/IV da NYHA (mediana de 3.357 pg/ml), quando comparado àqueles com classe funcional I/II (mediana de 669 pg/ml; $p < 0,001$). O NT pro-BNP também se correlacionou com o tamanho do átrio esquerdo ($r = 0,40$; $p < 0,001$) (fig. 2), espessamento de septo ($r = 0,35$, $p = 0,02$), presença de obstrução ($r = 0,23$, $p = 0,05$) e com relação E/Ea ($p < 0,01$).

Todos os pacientes com DP apresentavam efusões importantes e eram sintomáticos. Todos os pacientes com PC foram submetidos à cirurgia, com exceção de um que evoluiu para óbito antes da operação. Esse paciente era o que apresentava maiores níveis de NT pro-BNP.

Não foram observadas diferenças entre pacientes com PC

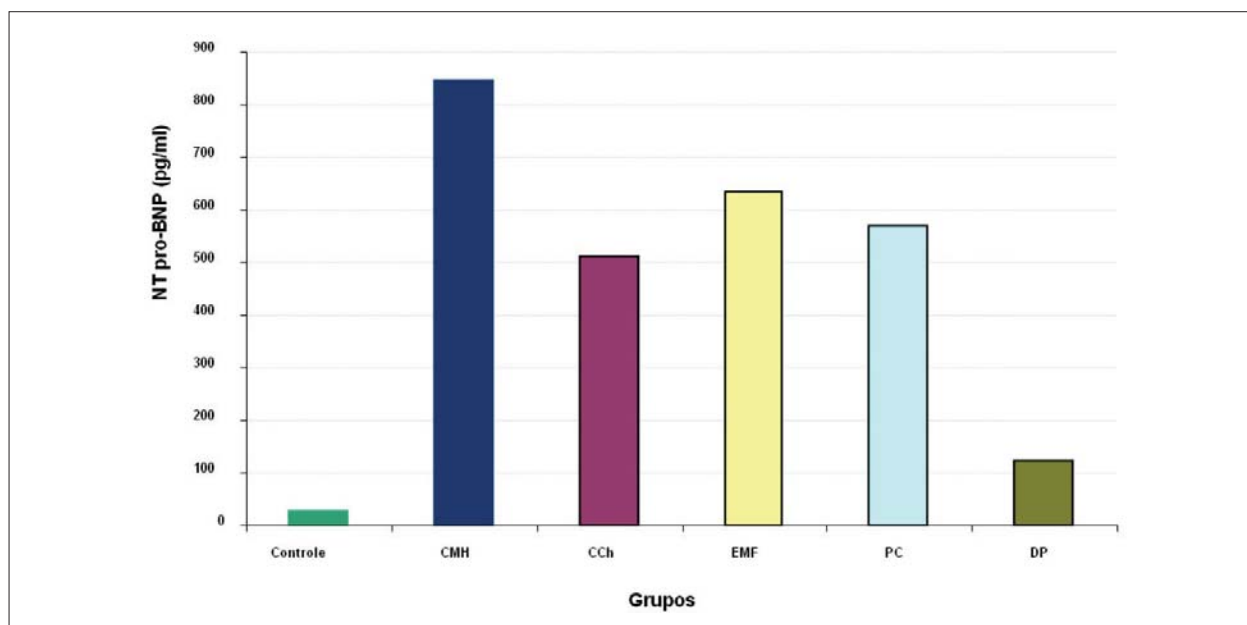


Fig. 1 - Mediana dos valores de NT pro-BNP no grupo-controle e nas diversas miocardiopatias e afecções pericárdicas. CMH - miocardiopatia hipertrófica; CCh - cardiopatia chagásica; EMF - endomiocardiofibrose; PC - pericardite constritiva; DP - derrame pericárdico.

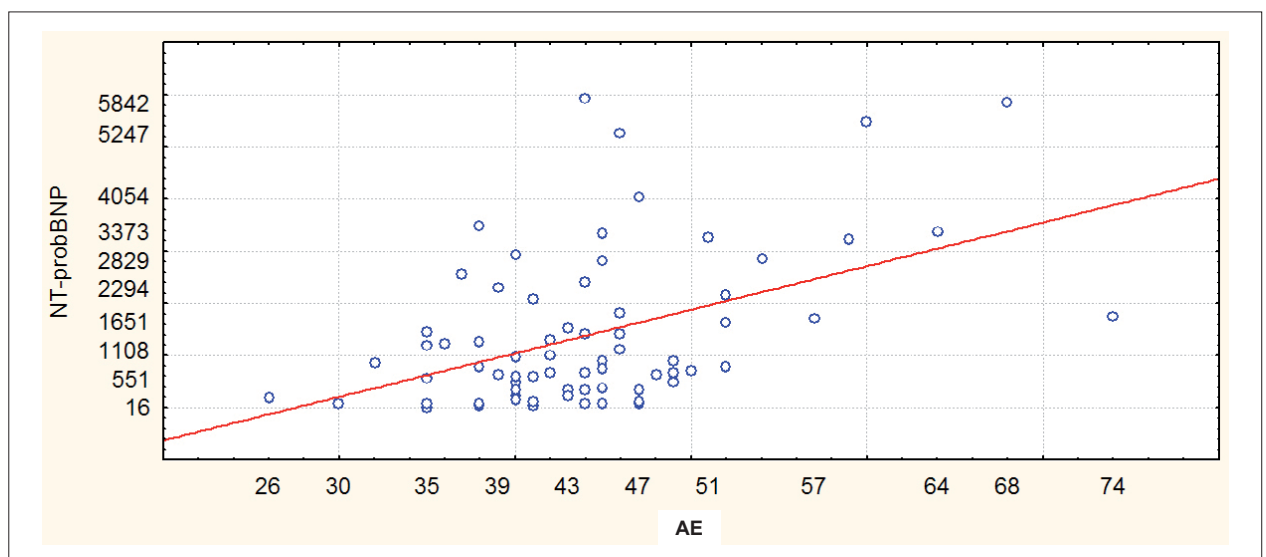


Fig. 2 - Correlação entre a medida de átrio esquerdo e os níveis séricos de NT pro-BNP nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. AE - átrio esquerdo.

e EMF ($p = 0,14$).

No grupo restritivo, houve uma tendência de correlação do NT pro-BNP com o pico de velocidade de onda E ($r = 0,439$; $p = 0,06$) (tab. 2).

Discussão

Neste estudo, observamos que o NT pro-BNP encontra-se aumentado na cardiomiopatia chagásica, hipertrófica, endomiocardiopatia e nas afecções pericárdicas.

Os peptídeos natriuréticos são sintetizados nos ventrículos cardíacos, e o aumento dos seus níveis é específico para elevações das pressões de enchimento em pacientes com disfunção ventricular e pode fornecer informações importantes relacionadas ao diagnóstico e prognóstico. Altos níveis de NT pro-BNP (usualmente acima de 400-500 pg/ml) são relacionados a pior prognóstico⁹. Em nosso estudo, a média de NT pro-BNP em pacientes com cardiopatia chagásica e insuficiência cardíaca apresentou níveis de 800 pg/ml, sugerindo pior prognóstico.

À semelhança de nossos resultados em pacientes com doença de Chagas, outros autores^{15,16} demonstraram que os peptídeos natriuréticos cerebrais podem ser considerados marcadores de disfunção ventricular. Ribeiro e cols.¹⁷

observaram que a dosagem do BNP é mais acurada do que os métodos convencionais (ECG e radiografia de tórax) na triagem de pacientes com disfunção ventricular.

Nos pacientes com miocardiopatia hipertrófica, observamos que o NT pro-BNP estava elevado naqueles com a doença, quando comparados ao grupo-controle.

Na CMH a hipertrofia geralmente é assimétrica e a cavidade do ventrículo esquerdo apresenta-se normal ou reduzida, havendo importante disfunção diastólica, enquanto a função sistólica em repouso é normal. Observamos boa correlação entre medidas de disfunção diastólica e hipertrofia com os níveis de NT pro-BNP. Também observamos aumento dos valores de NT pro-BNP nos casos com obstrução da via de saída. À semelhança de nossos resultados, Nishigaki e cols.¹⁸ observaram níveis plasmáticos de BNP mais elevados nos pacientes com a forma obstrutiva do que sem obstrução.

Observamos aumento dos níveis de NT pro-BNP nos pacientes com EMF quando relacionados com GC. Verificou-se, também, que pacientes com DP e PC e função sistólica ventricular preservada em repouso apresentaram níveis elevados de NT pro-BNP.

Uma das possíveis explicações para o aumento do NT pro-BNP nas afecções pericárdicas seria a disfunção diastólica. Colapsos regionais estão associados à redução do débito cardíaco, e esse achado ecocardiográfico ocorre antes do desenvolvimento de hipotensão e do pulso paradoxal¹⁹. Por sua vez, Kaszaki e cols.²⁰ demonstraram que, com a redução do débito cardíaco no tamponamento pericárdico experimental, existia liberação de substância vasoativa. Entre 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, havia liberação de uma substância vasodilatadora, a histamina. Talvez esta seja uma outra possível explicação para o aumento dos níveis dos hormônios natriuréticos que são

Tabela 2 - Associação entre o NT pro-BNP e parâmetros ecocardiográficos nos pacientes com síndrome restritiva

Medidas	Correlação de Spearman	p
Onda E	0,439	0,060
Onda A	-0,399	0,112
TD	-0,144	0,554
TRIV	0,1165	0,392

TD - tempo de desaceleração da onda "E"; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico.

substâncias sabidamente vasodilatadoras.

Nosso estudo demonstrou que, em pacientes sintomáticos com constrição pericárdica, há aumento dos níveis de NT pro-BNP. As formas subclínicas de constrição incluem pacientes que, após um ou vários surtos de inflamação pericárdica, evoluem com espessamento pericárdico. Alguns são assintomáticos e apresentam alterações ecocardiográficas e função sistólica normal em repouso. 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, poderemos modificar as curvas de sobrevida, com indicação precoce de pericardiectomia. O NT pro-BNP poderia ser mais um método complementar no seguimento dos casos iniciais de espessamento pericárdico.

Existem dificuldades diagnósticas entre a PC e a cardiomiopatia restritiva, uma vez que essas entidades compartilham o mesmo quadro clínico e fisiopatológico²¹.

Poucos estudos utilizaram os fatores natriuréticos para diferenciar a PC da cardiomiopatia restritiva. Leya e cols.²² dosaram níveis de BNP em 6 pacientes com pericardite restritiva e em 5 pacientes com cardiomiopatia restritiva, e concluíram que o BNP esteve mais elevado na cardiopatia restritiva quando comparado à PC, concluindo que poderia ser utilizado como método complementar diagnóstico na diferenciação das duas entidades. Nossos resultados, ao contrário de Leya e cols.²², não mostraram diferenças entre a PC e EMF; no entanto, os pacientes com EMF estavam em

classe funcional II da NYHA.

Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT pro-BNP) têm papel no diagnóstico de disfunção diastólica, especialmente naqueles com padrão restritivo⁸. Neste estudo, houve uma tendência de correlação com o enchimento ventricular inicial da velocidade do fluxo mitral nas síndromes restritivas. Talvez com um número maior de pacientes possamos confirmar esses achados. Na CMH, houve uma boa correlação com medidas diretas de disfunção diastólica e indiretas, como tamanho de átrio esquerdo. Na CMH, a disfunção diastólica é um marcador de insuficiência cardíaca mais grave, como indicado pela associação com níveis elevados de NT pro-BNP. O NT pro-BNP pode ser mais um método complementar diagnóstico de utilidade na avaliação e quantificação da disfunção nos pacientes com CMH.

Acreditamos que medidas seriadas desse marcador possam auxiliar os clínicos no acompanhamento, diagnóstico e prognóstico nas diversas afecções miocárdicas e pericárdicas.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-2.
2. Mady C, Décourt LV. A forma indeterminada da doença de Chagas (editorial). *Arq Bras Cardiol*. 1981; 36: 143-5.
3. Ianni BM, Mady C. Aplicações clínicas do eletrocardiograma na miocardiopatia chagásica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1999; 9: 318-22.
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997; 350: 127-33.
5. Kushhwara S, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997; 336: 267-76.
6. Fernandes F, Mady C, Vianna CB, Barretto AC, Arteaga E, Ianni BM, et al. Aspectos radiológicos da endomiocardiopatia. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 68: 269-72.
7. 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: 195-205.
8. Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 281-7.
9. Richards AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2004; 99: 94-100.
10. 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.
11. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450-8.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Melo RB, Parente GB, Victor EG. Measurement of human brain natriuretic peptide in patients with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84: 137-40.
16. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Perez AA, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet*. 2002; 360: 461-2.
17. Ribeiro AL, Teixeira MM, Reis AM, Talvani A, Perez AA, Barros MV, et al. Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: a comparison with the conventional approach. *Int J Cardiol*.

- 2006; 109: 34-40.
18. Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K, Noda T, Minatoguchi S, Oda H, et al. Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1234-42.
 19. 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.
 20. Kaszaki J, Nagy S, Tarnoky K, Laczi F, Vecsernyes M, Boros M. Humoral changes in shock induced by cardiac tamponade. *Circulation.* 1989; 29: 143-53.
 21. Yazdani K, Maraj S, Amanullah AM. Differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6: 61-71.
 22. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1900-2.