

## Síndrome Pós-Pericardiotomia. Quatro Décadas de Dúvida Etiológica

Ilmar Köhler  
Porto Alegre, RS

### Aspectos Históricos

Em 1952, ao divulgar os resultados cirúrgicos de seus primeiros 100 casos de comissurotomia mitral, Janton e col<sup>1</sup> descreveram em 30% dos pacientes, uma dor pleuropericárdica diferente da dor incisional, mais frequente na 2ª semana de pós-operatório. No ano seguinte Sollof e col<sup>2</sup> referiram pela primeira vez uma “síndrome febril pós-comissurotomia de início retardado”. Caracterizava-se, uniformemente, por dor precordial e febre de forma variável, por precipitação ou intensificação de insuficiência cardíaca pré-existente, dores articulares migratórias, arritmias, hemoptises, psicose e, às vezes, terminando em morte. A reativação da febre reumática foi considerada como a causa mais provável.

Dressler<sup>3,4</sup>, em 1955, relatou 10 casos de pericardite com quadro clínico semelhante, que ocorreu após infarto do miocárdio e que denominou no ano seguinte de “síndrome pós-infarto do miocárdio”<sup>5</sup>, também conhecida como “síndrome de Dressler”. Acreditava ser o resultado da sensibilização por autoantígenos resultantes da necrose miocárdica<sup>6</sup>. Naquele mesmo ano, Dresdale e col<sup>7</sup>, ao verificarem que a síndrome não se desenvolvia apenas após comissurotomia mitral, utilizaram o termo “síndrome pós-cardiotomia”. Em 1958, Ito e col<sup>8</sup> descreveram sua ocorrência em cirurgias de malformações congênitas. Denominaram-na de “síndrome pós-pericardiotomia” (SPP) e atribuíram-na à pericardite traumática, secundária à presença de sangue na cavidade. Simultaneamente, Cordeiro<sup>9</sup> também referia-se ao mesmo termo, por acreditá-lo mais apropriado. Nesse período, sua incidência variou substancialmente, devido à confusão com o quadro clínico da “síndrome pós-perfusional”, definida por Kreeel e col<sup>10</sup> em 1960, pela tríade febre, linfócitos atípicos e esplenomegalia. Sua causa mais provável seria a infecção por citomegalovírus<sup>11,12</sup>.

Diversos autores relataram quadros clínicos com manifestações das duas síndromes, supondo tratar-se de forma híbrida<sup>13-15</sup>. A SPP também foi reconhecida em outras situações, além da cirurgia cardíaca, como trauma torácico<sup>16-19</sup>, implante de marca-passo<sup>20-21</sup>, punção de VE no cateterismo<sup>22</sup> e pós-radioterapia<sup>23</sup>. Recentemente

tem-se preferido o termo “síndrome pós-injúria cardíaca” (SPIC)<sup>24-25</sup> englobando essas entidades, que têm em comum o dano miocárdico, assim como a síndrome Dressler.

### Aspectos Etiológicos e Incidência

No início da década de 50 atribuiu-se o quadro clínico à reativação da febre reumática<sup>1,2,26-28</sup>. Essa ocorreria, ou por disseminação dos estreptococos endógenos, ou por maior suscetibilidade a infecções estreptocócicas subclínicas, ou ainda, por disseminação de agentes inflamatórios através da incisão direta de tecidos inflamados. Outra possibilidade seria o escape de material protéico anormal, ao qual o organismo responderia com produção de anticorpos<sup>2,28</sup>. Parecia evidente que o trauma atuava como “gatilho”. Ele estaria implicado no desencadeamento da síndrome por ação direta<sup>28,29</sup>, pela abertura e/ou presença de sangue no pericárdio<sup>8,30</sup> ou por sua exposição ao ar e agentes químicos<sup>31</sup>.

A ação do sangue no pericárdio mereceu inúmeras referências a partir do trabalho de Ito e col<sup>8</sup>. Tentou-se reduzir seu efeito deletério com o fechamento do pericárdio ao final da cirurgia<sup>32,33</sup> e drenagens mais eficientes<sup>34</sup>, o que se mostrou ineficiente. Até mesmo a manutenção proposital de pequeno volume de sangue no pericárdio não desencadeou a resposta esperada<sup>35</sup>. Não se verificou correlação com o nível sérico cumulativo de enzimas miocárdicas, no intuito de avaliar a influência da extensão do dano miocárdico, no pós-operatório de revascularização miocárdica<sup>36</sup>.

Vários autores correlacionaram a síndrome com outras formas de trauma. Foi constatada após perfuração acidental de VD pós implante de marcapasso transvenoso<sup>20</sup>, punção de VE durante cateterismo cardíaco e implante de marcapasso epicárdico<sup>21,22</sup>. Da mesma forma, nos traumas torácicos contusos<sup>16,18</sup> e perfurantes<sup>17</sup>. Ocorreram ainda relatos de reação pericárdica a grânulos de talco das luvas cirúrgicas<sup>37</sup> e à possibilidade da hipalbuminemia desempenhar algum papel<sup>38</sup>. Dressler<sup>5</sup> constatou dois tipos de pericardite pós-infarto do miocárdio. Uma precoce (pericardite epistenocárdica), nas necroses que se estendem até a superfície epicárdica e outra tardia, entre a 2ª e 11ª semana, com quadro clínico e período de latência muito semelhante à da pericardite pós-cirúrgica.

Com a identificação de fator sérico de autoimunidade na síndrome pós-infarto<sup>39</sup>, pesquisou-se a reação imunitária nos casos pós-cirúrgicos. Após comprovação experimental da formação de auto-anticorpos anticorreação em coelhos<sup>40</sup>, Kaplan<sup>41</sup> detectou reação sorológica positiva

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS e Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie - Universidade de Colônia - Alemanha

Correspondência: Ilmar Köhler

Rua Prof Ivo Corseuil, 474 CEP 90690-410 - Porto Alegre - RS

Recebido para publicação em 2/10/92

Aceito em 6/11/92

Tabela I - Incidência perceptual de anticorpos específicos e não específicos nos 3 grupos clínicos. (Segundo Maisch<sup>74</sup>)

Referências	Grupos Clínicos	N	AHA	AAA	AMyA	ASA	AMLA	AFA	ACA	ANA	AEA	SMA	AVA
Maisch et al <sup>74</sup>	G1	19				84		37		47	95	53	
	G2	18			44		11		44	44	55		
	G3	28				18		14		25	29	32	
	G4	19				5		16		0	37	11	
De Scheerder et al <sup>75,76</sup>	G1	27	100	67	93		63		15		56		22
	G2	36	56	25	44							22	
	G3	66	18	9	12								15
	G4	40	5	5	2		10		5	12			

Grupos clínicos - G1: SPP completa; G2: SPP incompleta; G3: ausência de SPP; G4: grupo controle; anticorpos - AHA: a-coração (homólogo); AAA: a-actina; AMyA: a-miosina; ASA: a-sarcoplasmático; AMLA: a-mioplásmico; AFA: a-fibrilar; ACA: a-colágeno; ANA: a-nuclear; AEA: a-endotelial; SMA: a-músculo liso; AVA: a-vírus.

contra o subsarcolemo em 69% de seus casos de valvuloplastia mitral. Cordeiro<sup>9,42</sup> tentou dessensibilizar seus pacientes no pré-operatório com extrato cru de miocárdio atrial, com aparente sucesso. A identificação desses anticorpos anticoração gerou polêmica sobre sua participação como causa<sup>43,44</sup> ou apenas consequência da agressão<sup>40,45-48</sup>. Nos primeiros trabalhos foram descritos anticorpos anti-coração homólogos (AHA)<sup>48,49</sup>, com alta incidência no pós-operatório, tanto em casos que desenvolviam sintomas como nos que evoluíam normalmente. Poucos trabalhos conseguiram correlacionar esses anticorpos inespecíficos com o quadro clínico<sup>50-53</sup>. Verificou-se também que eles podiam reaparecer durante episódios sintomáticos e desaparecer nos intervalos quiescentes entre os ataques<sup>48</sup>. Devido às limitações das demais técnicas de avaliação imunológica<sup>54</sup>, preferiu-se à da imunofluorescência indireta<sup>55</sup> e com a introdução do sistema ELISA<sup>56</sup>, pode-se quantificar melhor a resposta. Preferiram-se os anticorpos não-específicos, com baixa correlação, com o anti-endotelial (AEA), antinuclear (ANA)<sup>57</sup> e antimitocondrial (AMA)<sup>30</sup>, por outros mais específicos. Além da reação humoral, investigou-se também a celular<sup>58-60</sup>. Mas nem o estudo da inibição da migração do leucócitos<sup>59,59</sup>, nem o de transformação linfocitária<sup>60</sup> apresentaram resultados animadores.

Em 1965 McGuinness e Taussig<sup>61</sup> descreveram, pela primeira vez, uma incidência sazonal, maior na primavera e no verão, também observada por Drusin e col. Embora outros autores<sup>62,63</sup> não a tenham encontrado em adultos, parecia haver algum fator responsável por esse comportamento. Engle e col<sup>64</sup> sugeriram que uma infecção viral poderia explicar essa incidência variável. O vírus seria o mediador de uma reação cruzada, policlonal, por semelhança de epítomos. Os trabalhos do grupo a partir de 1975 tentaram comprovar essa teoria. Após várias publicações em que isso não ficou claramente estabelecido<sup>64-56</sup>, em 1980 conseguiram comprová-la estatisticamente em crianças<sup>67,68</sup>. Elevação de títulos de anticorpos antivírus Coxsackie B, adenovírus e citomegalovírus quatro vezes maior no pós-operatório que no pré, ocorreram

em 69% dos pacientes com sintomas e anticorpos anticoração presentes. Essa mediação viral não pôde ser comprovada em população adulta<sup>69</sup>, embora a possibilidade fosse compartilhada por outros autores<sup>70-72</sup>.

A variabilidade dos sintomas sugeria respostas de maior sensibilidade nos casos mais acentuados. Por outro lado, ocorriam formas subclínicas, também observadas na síndrome pós-infarto<sup>73</sup>. Tentando correlacionar esses diferentes quadros clínicos com a resposta imunológica, Maische col<sup>74</sup> dividiram os pacientes em três grupos: grupo 1 - SPP completa: com as três principais manifestações: pericardite, febre e leucocitose; grupo 2 - SPP incompleta: com dois dos sintomas principais; grupo 3 - ausência de SPP: com 1 ou nenhum dos sintomas. A partir dessa graduação, eles e outros pesquisadores<sup>31,69,75</sup> descreveram estreita correlação entre os diferentes grupos e a intensidade da resposta imunitária. Como vemos na tabela I, a incidência de anticorpos não específicos é maior quando comparada aos específicos, dentro do mesmo grupo clínico. Na detecção de anticorpo anticoração (AHA) através de imunofluorescência indireta, possivelmente ocorra avaliação policlonal de diversos anticorpos heterogêneos, produzindo reações de intensidade diferente<sup>76,77</sup>. Isso pode ser evidenciado nos trabalhos de De Scheerder e col<sup>75,76</sup>, na tabela I, onde o AHA ocorre em 100% dos pacientes do grupo 1, possivelmente por participação de vários anticorpos cardioespecíficos, com incidências isoladas em percentuais menores. Os anticorpos antisarcolemais seriam heterogêneos e possivelmente os antimiolemais cardio-específicos e sua ação citotóxica dependeria da participação do complemento<sup>78</sup>. Assim, em pacientes assintomáticos o anticorpo pode estar presente, mas sem efeito citotóxico. O comportamento do complemento no pós-operatório é muito variável<sup>79-81</sup>. A SPP não compromete apenas o pericárdio, mas por certo também uma porção do miocárdio, podendo ser classificada como perimicardite<sup>23</sup>. Por essa razão, poder-se-ia pressupor que alguns fenômenos etiológicos das miocardites poderiam também estar implicados no seu desencadeamento.

Tanto em animais de experimentação como no homem, os vírus após infectarem o músculo cardíaco, poderiam permanecer “adormecidos” ou latentes por longos períodos<sup>72</sup> e serem reativados por trauma ou manuseio cirúrgico<sup>67</sup>. Nas miocardites virais agudas, a lesão ocorreria, ou por efeito citopatogênico do vírus ou como resultado de agressão imunitária<sup>82</sup>. As miocardites virais sabidamente podem ocorrer por enterovirose prevalentes na comunidade como Cocksackie, adenovírus e citomegalovírus. Os vírus Cocksackie B<sub>1</sub> e B<sub>3</sub> estariam implicados na pericardite constrictiva<sup>83</sup>. Saegusa e col<sup>84</sup> descreveram, em animais, reação cruzada entre anticorpos monoclonais de vírus coxsackie B<sub>4</sub> com tecido cardíaco normal. Em ratos infectados com vírus coxsackie B<sub>3</sub> os anticorpos não seriam linfócitos T-dependentes, mas estes seriam responsáveis pela ação citolítica<sup>85,86</sup>. No homem, da mesma maneira, comprovou-se “in vitro”, a ação citolítica do AMLA, fixado ao complemento, sobre as células miocárdicas<sup>82</sup>.

A mediação de vários fatores, produzindo reação cruzada e agressão autoimune ao pericárdio e miocárdio, tem sido acompanhada com interesse. A intermediação de vírus<sup>87,88</sup>, da caquexina (TNF) liberada pelos macrófagos, assim como a liberação de “proteínas de estresse” ou “heat-shock” vêm sendo estudadas atentamente<sup>89,90</sup>. A incidência da síndrome variou significativamente<sup>26,91-93</sup>. Nos primeiros anos, devido à confusão com a síndrome pós-perfusional, incidiu entre 40% e 62%<sup>26,27</sup>. É mais freqüente nas cirurgias valvares do que nas revascularizações miocárdicas<sup>68</sup> e parece estar diminuindo nos últimos anos. Ocorre mais nos adultos jovens até 40 anos (28,5%), declinando com o avançar da idade<sup>68,94</sup>. Após os 70 anos incide em torno de 10%, talvez por senescência do sistema imunitário<sup>68</sup>. Da mesma forma, em crianças menores de 2 anos, a baixa incidência (3,2%) decorre provavelmente da imaturidade imunitária. Entre os fatores predisponentes para sua maior incidência em adultos, estariam as cirurgias na válvula mitral, trocas multivalvares, tempo de circulação extracorpórea por mais de 60 min<sup>95</sup>. Também estariam implicados o tempo de anestesia com halotano e haveria uma relação inversa com a idade<sup>94</sup>. Nas crianças, sua incidência é maior nas correções da tetralogia de Fallot e da comunicação interventricular associada a outros defeitos<sup>67</sup>.

### Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas da síndrome são extremamente variáveis<sup>96</sup>. Elas podem se iniciar por volta do 70/82 dia de pós-operatório, mas, mais comumente entre a 2ª e 3ª semanas. Eventualmente podem se manifestar mais tarde, entre o 50 e 100 mês<sup>12</sup>. Nas primeiras divulgações atribuíram-lhe sintomas que não lhe correspondiam, em parte devido à confusão com a síndrome pós-perfusional<sup>2,26,28</sup>. Além dessa, outras causas

da confusão diagnóstica são a bacteremia, endocardite, insuficiência cardíaca e atelectasias<sup>12,52</sup>.

Urschel e col<sup>97</sup> descreveram a incidência de sinais e sintomas em 45 pacientes portadores da síndrome. Observaram aparecimento de febre na totalidade dos casos, aumento da dor torácica em 95%, leucocitose (84%), elevação de VSG (80%), mal estar e fraqueza (69%) e derrame pericárdico ou pleural (67%). Infiltrados pulmonares ocorrem numa incidência ao redor de 10%<sup>46,79,8</sup>. Entre as complicações, a pericardite pode tornar-se recorrente<sup>99</sup>, evoluindo com derrame crônico<sup>100,101</sup> ou tornando-se constrictiva<sup>102,103</sup>. O tamponamento cardíaco é raro, 0,8%<sup>104</sup>, freqüentemente associado ao uso de dicumarínicos<sup>105-107</sup>. Entre as complicações pulmonares são relatados derrames pleurais recidivantes<sup>108</sup> e discutível edema agudo pulmonar<sup>109</sup>. Devido a fibrose pericárdica podem ocorrer oclusões de enxertos coronários<sup>97,110</sup>, até mesmo em cirurgias valvares<sup>111</sup>.

### Aspectos Laboratoriais

Testes sorológicos para detecção de anticorpos anticorção como o teste de consumo de antiglobulinas, de aglutinação das partículas coloidais, de precipitação e outros foram abandonados devido suas limitações<sup>48,54,79</sup>. Tem-se preferido o da imunofluorescência indireta<sup>55</sup> e o sistema ELISA<sup>56</sup>. A resposta celular foi avaliada em poucos trabalhos, utilizando-se o teste de inibição da migração dos leucócitos<sup>58,59</sup>.

Visando sistematizar nomenclatura dos diferentes padrões de fluorescência, Nicholson e col<sup>112</sup> sugeriram a classificação: 1) específicos para músculo cardíaco/esquelético: a) periférico; b) difuso; c) estriado; d) disco intercalar; 2) não específicos de tecido: a) hotoerófilo; b) antimitocondrial.

A pesquisa de anticorpos não-órgano específicos como o anti-nuclear (ANA), a-mitocondrial (AMA), a-endotelial (AEA) e a-músculo liso (SMA), foi sendo abandonada. Em seu lugar são investigados os subtipos específicos como a-sarcoplasmático (ASA), a-miolêmico (AMLA), a-fibrilar (AFA), a-actina (AAA), a-miosina (AMyA), a-interfibrilar (IFA) e o a-disco intercalar (AIDA). Alguns antígenos podem ser identificados bioquimicamente ou definidos por anticorpos monoclonais como a-fibronectina, a-colágeno I e III, a-lamina e outros<sup>89</sup>.

O papel do sistema de complemento habitualmente é avaliado pela mensuração dos níveis de C<sub>3</sub> (ou seus subprodutos C<sub>3</sub>bi e C<sub>3</sub>c) e C<sub>4</sub><sup>79-81</sup>. Os exames laboratoriais de rotina apenas demonstram a reação inflamatória. Ocorre leucocitose, variando entre 12.000-30.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>, elevação da velocidade de sedimentação globular acima de 50mm e positividade da proteína C reativa,<sup>23,26,97</sup>.

## Exames Complementares

O eletrocardiograma pode sofrer alterações perioperatórias por distúrbios de condução, efeito de drogas ou dano miocárdico pela cirurgia. Por esse motivo, as alterações da onda T não são valorizáveis. O traçado pode, entretanto, ser útil quando demonstra elevações difusas do segmento ST<sup>26,96</sup>. Muitas vezes pode ser inteiramente normal na presença de quadro clínico exuberante.

O diagnóstico radiológico da SPP é dificultado pelo alargamento mediastínico habitual no pós-operatório enquanto o melhor desempenho hemodinâmico pode reduzir o volume cardíaco<sup>113</sup>. Os achados mais frequentes, de forma isolada ou associada, são derrames pleurais<sup>24,98,114</sup>, pericárdicos<sup>98</sup>, infiltrados pulmonares<sup>24,98</sup> e aumento da silhueta cardíaca<sup>24</sup>. O ecocardiograma pode ser um método extremamente útil<sup>115</sup>, embora a presença de pequeno derrame pericárdico não seja característico e mesmo sua ausência não descarta o diagnóstico<sup>24,116</sup>. Entre os testes com radioisótopos, tanto com o Tc<sup>99m</sup> quanto com o Ga<sup>67</sup> não ocorreram aumento de captação na pericardite "cirúrgica" precoce. Entretanto, em 43% dos casos tardios (mais de 2 semanas), a cintilografia com Ga<sup>67</sup> mostrou-se alterada<sup>119</sup>. A utilização de tomografia computadorizada com contraste intravenoso, não se mostrou mais eficiente do que outros métodos menos sofisticados<sup>114,120</sup>.

## Tratamento

O tratamento das manifestações clínicas envolve o uso de antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios não-hormonais como os salicilatos<sup>46,99,116,121</sup>, indometacina<sup>122,123</sup>, ibuprofen<sup>123</sup> e outros.

Os corticosteróides empregados nos casos refratários às medidas iniciais reduziram a incidência de complicações<sup>99,110,124</sup>. Seu uso profilático no pós-operatório, adotado inicialmente, com resultados aparentemente satisfatórios, acabou abandonado<sup>27,35,79</sup>. O repouso, considerado medida terapêutica necessária<sup>46,125</sup>, não mostrou influência na evolução do quadro. Nos derrames pericárdicos crônicos tentou-se, em alguns casos, a instilação de corticosteróide no saco pericárdico<sup>101</sup>. A pericardiocentese<sup>46,99,100,110</sup> pode ser necessária nos casos recorrentes e eventualmente a janela pericárdica. A pericardiectomia ficaria reservada aos raros casos de constrição crônica<sup>18</sup>.

A SPP permanece como diagnóstico de exclusão. Sua incidência parece estar diminuindo, devido à melhor proteção miocárdica intra-operatória, à redução do tempo de cirurgia, realizada em sua maioria para revascularização do miocárdio e atingindo faixas etárias cada vez mais elevadas. Certamente sua incidência também é influenciada por falha de diagnóstico, já que nem sempre se encontra entre nossas primeiras hipóteses, nas complicações pós-operatórias. A detecção de anticorpos cada

vez mais específicos e a comprovação de possível intermediação, poderão nos trazer o esclarecimento dessa entidade, evitando a impensável possibilidade de seu desaparecimento pelas razões expostas, sem que descubramos sua etiologia.

## Referências

- Janton OH, Glover RP, O'Neil JE, Gregory JE, Froio GF - Results of the surgical treatment for mitral stenosis. *Circulation*, 1952; 6: 321-33.
- Solof LA, Zatulchni J, Janton OH, O'Neill TJE, Glover RP - Reactivation of rheumatic fever following mitral commissurotomy. *Circulation*, 1953; 8: 481-93.
- Dressler W - A complication of myocardial infarction resembling idiopathic, recurrent benign pericarditis. *Circulation*, 1955; 12: 697.
- Dressler W - A post-myocardial-infarction syndrome: Preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent benign pericarditis. *JAMA*, 1956; 160: 1379-83.
- Dressler W - The post-myocardial-infarction syndrome: A report of forty-four cases. *AMA Arch Intern Med*, 1959, 103: 28-42.
- Dressler W, Yurkofsky J, Sterr MC - Hemorrhagic pericarditis, pleurisy, and pneumonia complicating recent myocardial infarction. *Am Heart J*, 1957; 54: 42-9.
- Dresdale DT, Ripstein CB, Gusman SV, Greene MA - Postcardiotomy syndrome in patients with rheumatic heart disease - Cortisone as a prophylactic and therapeutic agent. *Am J Med*, 1956; 21: 57-74.
- Ito T, Engle MA, Goldberg HP - Postpericardiotomy syndrome following surgery for nonrheumatic heart disease. *Circulation*, 1958; 17: 549-56.
- Cordeiro A - Síndrome post-comissurotomia. *Medicina Contemporânea*, 1958; 12: 533-57.
- Kreel I, Zaroff LI, Canter JW, Krasna I, Baranofsky ID - A syndrome following total body perfusion. *Surg Gynecol Obstet*, 1960; 11: 317-21.
- Caul EO, Mott MG, Clarke SK, Perham TGM, Wilson RSE - Cytomegalovirus infections after open heart surgery. *Lancet*, 1971; 1: 777-81.
- Kloster FE - Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. *Am J Cardiol*, 1975; 35: 872-85.
- Kahn DR, Ertel PY, Murphy WH et al - Pathogenesis of the postcardiotomy syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1967; 54: 682-7.
- Kirsh MM, McIntosh K, Kahn DR, Sloan H - Postpericardiotomy syndromes (Collective Review). *Ann Thorac Surg*, 1970; 9: 158-79.
- Holswade GR, Engle MA, Redo SF, Goldsmith EI, Barondess JA - Development of viral diseases and a viral disease-like syndrome after extracorporeal circulation. *Circulation*, 1963; 26: 812-5.
- Goodkind MJ, Bloomer WE, Goodyer AVN - Recurrent pericardial effusion after nonpenetrating chest trauma. *N Engl J Med*, 1960; 263: 874-81.
- Zeft HJ, McIntosh HD - Postpericardiotomy syndrome in a patient with a retained foreign body. *Am J Cardiol*, 1965; 16: 593-7.
- Grasberger RC, Scon CM, McCormick JR, Birken DH, Hirsch E - Pericardial complications in hepatic trauma. *J Trauma*, 1985; 25: 322-5.
- Loughlin V, Murphy A, Russel C - The post-pericardiotomy syndrome and penetrating injury of the chest. *Injury*, 1987; 18: 412-14.
- Kaye D, Frankl W, Arditi LI - Probable postcardiotomy syndrome following implantation of a transvenous pacemaker: Report of the first case. *Am Heart J*, 1975; 90: 627-30.
- Peters RW, Scheinman MM, Raskin S, Thomas AN - Unusual complications of epicardial pacemakers - Recurrent pericarditis, cardiac tamponade and pericardial constriction. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 1088-94.
- Peter RH, Whalen RE, Orgain ES, McIntosh HD - Postpericardiotomy syndrome as a complication of percutaneous left ventricular puncture. *Am J Cardiol*, 1966; 17: 86-90.
- Maisch B - Herz: Diagnostische und pathogenetische Gesichtspunkte bei immunologischen Reaktionen am Herzen in: Gens D, Kalden JR, Resch K eds. *Immunologie: Grundlagen-Klinik-Praxis* Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1991: 434.
- Stelzner TJ, King TE, Antony VB, Sahn SA - The pleuropulmonary manifestations of the postcardiac injury syndrome. *Chest*, 1983; 84: 383-7.
- Nielsen LS, Nielsen FE - Post cardiac injury syndrome. *Ugeskr Laeger*, 1991; 153: 924-6.
- Elster SK, Wood HF, Seely RE - Clinical and laboratory manifestations of the postcommissurotomy. *Am J Med*, 1954; 17: 826-38.
- Dressler W - Idiopathic recurrent pericarditis - comparison with the postcommissurotomy syndrome, considerations of ecology and treatment. *Am*

- J Med, 1955; 18: 591-601.
28. Bercu BA - A postoperative syndrome following mitral valvuloplasty. *J Lab Clin Med*, 1953; 42: 783.
29. Tabatznik B, Isaacs JP - Postpericardiotomy syndrome following traumatic hemopericardium. *Am J Cardiol*, 1961; 7: 83-96.
30. Arreguin AG, Cortes JJ, Reyes PP - El síndrome post-pericardiotomia: Incidencia de alteraciones inmunológicas y clínicas. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1984; 54: 481-5.
31. De Scheerder I, Vandekerckhove J, Robbrecht J et al - Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (Actin and Myosin). *Am J Cardiol*, 1985; 56: 631-3.
32. Cunningham JN, Spencer FC, Zeff R, Williams CD, Cukingman R, Mulin M - Influence of primary closure of the pericardium after open-heart surgery on the frequency of tamponade, post-cardiotomy syndrome and pulmonary complications. *J Cardiovasc Surg*, 1975; 70: 119-25.
33. Asanza L, Rao G, Voleti C, Hartstein ML, Wisof G - Should the pericardium be closed after an open-heart operation? *Ann Thorac Surg*, 1976; 22: 532-.
34. Desaulniers D, Gervais N, Rouleau J - Does pericardial drainage decrease the frequency of postpericardiotomy syndrome? *Can J Surg*, 1981; 24: 265-8.
35. Haber LP, Sampson JJ, Leeds SE - Influence of retained pericardial blood on post-operative reactions in man. *Circulation*, 1956; 14: 948.
36. De Scherder I, De Buyzere M, Robbrecht et al - Postoperative immunological response against contractile proteins after coronary bypass surgery. *Br Heart J*, 1986; 56: 440-4.
37. Osborne MP, Paneth M, Hinson KFW - Starch granules in the pericardium as a cause of the post-cardiotomy syndrome. *Thorax*, 1974; 29: 199-203.
38. Aronstam EM, Cox WA - A new concept of the pleuropericardial syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1966; 51: 341-5.
39. Kleinsorg H, Dornbusch S - Über das vorkommen eines serunfaktors mit autoantikörperigense haften beim herzinfarkt. *Klin Wochenschr*, 1960; 19: 970-3.
40. Gery I, Davies AM, Ehrenfeld EN - Heart-specific autoantibodies. *Lancet*, 1960; 1: 471-2.
41. Kaplan MH - The concept of autoantibodies in rheumatic fever and in the postcommisurotomy state. *Ann N Y Acad Sci*, 1960; 86: 974-91.
42. Cordeiro A - The nature and management of the postcommisurotomy syndrome. In: Corday E ed - Summary of Current Therapy. *Dis Chest*, 1971; 39: 222-4.
43. Ehrenfeld EN, Gery I, Davies AM - Specific antibodies in heart disease. *Lancet*, 1961; 1: 1138-41.
44. Fink JN, Fanci A - Immunologic aspects of cardiovascular disease. *JAMA*, 1982; 248: 2716-21.
45. Robinson J, Brigden W - Immunological studies in the post-cardiotomy syndrome. *Br Med J*, 1963; 2: 706-9.
46. Shapiro W - Treatment of the postpericardiotomy syndrome, pericarditis of acute myocardial infarction and postinfarction syndrome. In: Cortes FM ed - Modern Treatment, Hagerstown, Harper & Row, 1967; 170.
47. Laufer A, Davies AM - Experimental granulomatous myocarditis: Genesis and immunological aspects. *Ann N Y Acad Sci*, 1969; 156: 91-104.
48. Klapan MH, Frengley JD - Autoimmunity to the heart to cardiac disease - current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, postcardiotomy and postinfarction syndrome and cardiomyopathies. *Am J Cardiol*, 1969; 24: 459-73.
49. Van der Geld H - Anti-heart antibodies in the postpericardiotomy and the postmyocardial-intarction syndromes. *Lancet*, 1964; 2: 617-21.
50. McCabe JC, Zabriskie JB, Engle MA, Ebert PA - Heart-reactive antibodies following cardiac operations. In: Proceedings of the 58<sup>th</sup> Clinical Congress of the American College of Surgeons. *Surgical Forum*, 1972; 23: 181-2.
51. McCabe JC, Ebert PA, Engle MA, Zabriskie JB - Circulating heart-reactive antibodies in the postpericardiotomy syndrome. *J Surg Res*, 1973; 14: 158-64.
52. Engle MA, McCabe JC, Eebt PA, Zabriskie J - The postpericardiotomy syndrome and antiheart antibodies. *Criculabon*, 1974; 49: 401-6.
53. Das SK, Cassidy JT, Petty RE - The significance of heart-reactive antibodies in heart disease chest. *Chest*, 1974; 66: 179-81.
54. Roberts CI, Lessof MH - Immunological aspects of cardiovascular disorders In; Yu, PN, Goodwin JF eds - Progress in Cardiology, Philadelphia, Lea & Febiger, 1973: 31.
55. Coons AH, Kaplan MN - Localization of antigen in tissue cells-II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med*, 1950; 91: 1-13.
56. Voller A, Bartlett A, Bidwell DE - Enzyme immunoassays with especial reference to ELISA techniques. *J Clin Pathol*, 1978; 31: 507-20.
57. Mason TG, Neal WA, Dibartolomeu AG - Elevated antinuclear antibody titers and the postpericardiotomy syndrome. *J Pediatr*, 1990; 116: 403-4.
58. Hainaut J, Kermarec J, Haguenaer G, Pernod J - Diagnostic des syndromes d'auto-immunisation en cardiologie par la reaction d'inhibihon de migration des leucocytes. *Ann Med Interne*, 1974; 125: 711-8.
59. Specter S, Cerdan A, Cerdan C, Chang K, Friedman H - Cell-mediated immune responsiveness to cardiac extracts by peripheral blood leukocytes from patients after myocardial infarction or open-heart surgery. *Clin Immunol Immunopathol*, 1984; 30: 19-28.
60. Maisch B, Schuff-Wemer P, Berg PA, Kochsiek K - Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome-II. The significance of serum inhibition and rosette inhibitory factors. *Clin Exp Immunol*, 1979; 38: 198-203.
61. McGuinness JB, Taussig HB - The postpericardiotomy syndrome. Its relationship to ambulation in the presence of "benign" pericardial and pleural reaction. *Circulation*, 1962; 26: 500-7.
62. Drusin LM, Engle MA, Hagstrom JWC, Schwartz MS - The postpericardiotomy syndmme-A six-year epidemiologic study. *N Engl J Med*, 1965; 272: 597-602.
63. Louhija A, Kaihilahti J, Halonen PI - Postcardiotomy syndrome-an infectious disease? *Am Heart J*, 1971; 82: 283.
64. Engle MA, Zabriskie JB, senterfit LB - Heart - reactive antibody, viral illness and the postpericardiotomy syndrome. In: Transactions of the American Clinical and Climatological Association, The Eighty-Eighth Annual Meeting. Waverly Press Inc. Baltimore, 1976: 147.
65. Engle MA, Zabriskie JB, Senterfit LB, Tay DJ, Ebert PA - Immunologic and virologic studies in the postpericardiotomy syndrome. *J Pediatr*, 1975; 87: 1103-8.
66. Engle MA, Klein AA, Hepner S, Ehlers KH - The postpericardiotomy and similar syndromes. In: Spodick DH, ed. *Cardiovascular Clinics*. Philadelphia, FA, Davis 1976: 212.
67. Engle MA, Zabrishe JB, Senterfit LB, Gay Jr, WA, O'Loughlin JE, Ehlers KH - Viral illness and the postpericardiotomy syndrome-a prospective study in children. *Circulation*, 1980; 62: 1151-8.
68. Engle MA, Gay Jr, WA, McCabe J et al - Pospericardiotomy syndrome in adults: Incidence, autoimmunity and virology. *Circulation*, 1981; 64(suppl II): II58-II60.
69. De Scheerder I, Wulfrank D, Vam Renterghen L et al - Association of antiheart antibodies and circulating immune complexes in the post-pericardiotomy syndrome. *Clin Exp Immonol*, 1984; 57: 423-8.
70. Hackel DB - Diseases of the pericardium. In: Edwards JE, ed. *Cardiovascular Clinics*. Philadelphia PA, Davis 1972: 149.
71. Santaella ML, Johnson CD, Cox RA - Immunology of cardiac diseases - A review. *Bol Asoc Med P Rico* 1971; 73: 88-93.
72. Burch GE - Postcardiotomy and postinfarction syndromes-a theory. *Am Heart J*, 1970; 80: 290-1.
73. Szondi E, Mezey Z, Fust G, Szekeley J, Gero S - Serial measurement of circulating immune complexes in myocardial infarction. *Br Heart J*, 1981; 46: 93-8.
74. Maisch B, Berg PA, Kochsiek K - Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome-I. Revelance of antibody pattern. *Clin Exp Immunol*, 1969; 38: 189-97.
75. De Scheerder I, Vandekerckhove J, De Buyzere M et al - Humoral immune response in post-cardiac injury syndrome. *Eur Heart J*, 1987; 8(suppl J): 229-31.
76. De Scheerder I, De Buyzere M, De Lange M, Delanghe J, Bogaert AM, Clement DL - Characteristic anti-heart antibody patterns in post-cardiac injury syndrome, endocarditis and acute myocarditis. *Eur Heart J*, 1987; 8(suppl J): 237-8.
77. De Scheerder I, Vanderkerckhove J, De Schrijver G, Hoste M, Wieme R, Pannier R - Detection of anti-contractile antibodies after cardiac surgery using ELISA assay. *Clin Exp Immunol*, 1985; 60: 403-6.
78. Maisch B, Maisch S, Kochsiek K - Immune reactions in tuberculous and chronic constrictive pericarditis-clinical data and diagnostic significance of antimyocardial antibodies. *Am J Cardiol*, 1982; 50: 1007-13.
79. Lessof MH - Postcardiotomy syndrome: Pathogenesis and management. *Hosp Pract*, 1976; 11: 81-6.
80. Meri S, Verkkala K, Miettinen A, Valkonen V, Linder E - Complement levels and C3 breakdown products in open-heart surgery: association of C3 conversion with the pospericardiotomy syndrome. *Clin Exp Immunol*, 1985; 60: 597-604.
81. Kahl W, Runge M, Arndt R, Rehpenning W, Rodewald G - Veränderungen immunologischer Parameter nach Herzoperationen unter besonderer Berücksichtigung des Postkardiotomiesyndroms. *Herz*, 1986; 11: 237-48.
82. Maisch B, Trostel-Soeder R, Stechemesser E, Berg PA, Kochsiek K - Diagnostic relevance of humoral and cell-mediated immune reactions in padents with acute viral myocarditis. *Clin Exp Immonol*, 1982; 48: 533-45.
83. Lerner AM, Wilson FM, Reyes MP - Enteroviruses and the heart (wiffi special emphasis on the probable role of coxsackie viruses, group B types 1-5)-II. Observations in humans. *Mod Conc Cardio Dis*, 1975; 44: 11-5.
84. Saegusa J, Prabhakar BS, Essani K et al - Monoclonal antibody to coxsackie virus B4 reacts with myocardium. *J Infect Dis*, 1986; 153: 372-3.
85. Woodruff JJ - Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease. *J Immunol*, 1974; 113: 1726-34.

86. Wong CY, Woodruff JJ, Woodruff JF - Generation of cytotoxic T lymphocytes during coxsackie virus B3 infection-II. Characterization of effector cells and demonstration of cytotoxicity against viral-infected myofibers. *J Immunol*, 1977; 118: 1159-64.
87. De Scheerder I, De Buyzere M, Delanghe J, Maas A, Clement DL, Wieme R - Humoral immune response against contractile proteins (actin and myosin) during cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 1991; 12(suppl D): 88-94.
88. Schonian U, Maisch B - Zytomegalievirusassoziierte Erkrankungen des Herzens. *Herz*, 1992; 17: 85-90.
89. Maisch B - Autoreactivity to the cardiac myocyte, connective tissue and the extracellular matrix in heart disease and post-cardiac injury. *Springer Semin Immunopathol*, 1989; 11: 369-95.
90. Maisch B - Retrospective and Perspectives in the Immunology of Cardiac Diseases. *Springer Semin Immunopathol*, 1989; 11: 479-82.
91. Ulrich JF - The postcommisurotomy (postpericardiotomy) syndrome. *Am J Cardiol*, 1963; 12: 436-8.
92. Williams Jr JF, Morrow AG, Braunwald E - The incidence and management of "medical" complications following cardiac operations. *Circulation*, 1965; 32: 608-19.
93. Roses DF, Rose MR, Rapaport F - Febrile responses associated with cardiac surgery-relationships to the postpericardiotomy syndrome and to altered host immunologic reactivity. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1974; 67: 251-7.
94. Miller RH, Horneffer PJ, Gardner TJ, Rykiel MF, Pearson TA - The epidemiology of the postpericardiotomy syndrome: A common complication of cardiac surgery. *Am Heart J*, 1988; 116: 1323-9.
95. Maisch B - Zur sekundären immunpathogenese kardialer erkrankungen. *Fortschr Med*, 1984; 102: 516-20.
96. Gray RJ - Pericarditis - The early postoperative phase in the hospital. In: Gray RJ, Matlof JM eds - *Medical Management of the Cardiac Surgical Patient*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990; 233.
97. Urschel HC, Razzuk MA, Gardner M - Coronary artery bypass occlusion secondary to postcardiotomy syndrome. *Ann Thorac Surg*, 1976; 22: 528-34.
98. Kaminski ME, Rodan BA, Osborne DR, Chen JTT, Sealy WC, Putman CE - Postcardiotomy syndrome. *A J R*, 1982; 138: 503-8.
99. Henry GW, Herrington RT, Wilcox BR - Postcardiotomy syndrome with persistent pericardial effusion. *South Med J*, 1982; 75: 597-9.
100. McCabe JC, Engle MA, Ebert PA - Chronic pericardial effusion requiring pericardiectomy in the postpericardiotomy syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1974; 67: 814-7.
101. Sade RM - Chronic pericardial effusion owing to postpericardiotomy syndrome (letter). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978; 75: 789.
102. Rice PL, Pifarre R, Montoya A - Constrictive pericarditis following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1981; 31: 450-3.
103. Killian DM, Furiasse JG, Scalon PJ, Loeb HS, Sullivan HJ - Constrictive pericarditis after cardiac surgery. *Am Heart J*, 1989; 118: 563-8.
104. Ofori-Krakye SK, Tyberg TI, Geha AS, Hammond GL, Cohen LS, Langou RA - Late cardiac tamponade after open heart surgery: Incidence, role of anticoagulants in its pathogenesis and its relationship to the postpericardiotomy syndrome. *Circulation*, 1981; 63: 1323-8.
105. Previtt TA, Rackley CE, Wilcox BR, Scatliff JH, Young DT - Cardiac tamponade as a late complication of open heart surgery. *Am Heart J*, 1968; 76: 139-41.
106. Maronas JM, Otero-Coto E, Caffarena JM - Late cardiac tamponade after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg*, 1987; 28: 89-93.
107. Simpkin P, Brown AH, Ersoz A, Brainbridge MV - Chronic left heart tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973; 65: 531-3.
108. Kin YR, Mohsenifar Z, Koerner SK - Lymphocytic pleural effusion in postpericardiotomy syndrome. *Am Heart J*, 1988; 115: 1077-9.
109. Kassonoff AH, Martirosian MG - Postpericardiotomy and post-myocardial infarction syndrome presenting as noncardiac pulmonary edema. *Chest*, 1991; 99: 1410-14.
110. Nishimura RA, Fuster V, Burgert SL, Puga FJ - Clinical features and long-term natural history of the postpericardiotomy syndrome. *Int J Cardiol*, 1983; 4: 443-50.
111. De Scheerder I, De Buyzere M, Clement D - Association between postpericardiotomy syndrome and coronary occlusion after aortic valve replacement. *Br Heart J*, 1985; 54: 445-7.
112. Nicholson GC, Dawkins RL, McDonald BL, Wetherall JD - A classification of anti-heart antibodies: Differentiation between heart-specific and heterophile antibodies. *Clin Immunol Immunopathol*, 1977; 7: 349-63.
113. Ikaheimo M, Takkunen J - Postpericardiotomy syndrome diagnosed by echocardiography. *Scand J Thor Cardiovasc Surg*, 1979; 13: 305-8.
114. Burke M, Blinder S, Almog C - Fever and posterior mediastinal opacity following aorto-coronary bypass graft. *Chest*, 1985; 87: 97-8.
115. Hoit BD - Imaging the pericardium. In: Shabetai R ed. - *Cardiology Clinics*. Philadelphia, WB. Saunders, 1990: 587.
116. Clapp SK, Garson Jr A, Gutgesell HP, Cooley DA, McNamara DG - Postoperative pericardial effusion and its relation to postpericardiotomy syndrome. *Pediatrics*, 1980; 66: 585-8.
117. Olson HG, Lyons KP, Aronow WS, Kuperus J, Orlando JR, Waters HJ - Technetium-99 stannous pyrophosphate myocardial scintigrams in pericardial disease. *Am Heart J*, 1980; 99: 459-67.
118. Huikuri HV, Ikaheimo MJ, Airaksinen KEJ, Limnaluoto MMK, Heikkilä J, Takkunen JT - Prevalence and significance of gallium-67 uptake in the heart after open-heart surgery. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 405-8.
119. Bufalino VJ, Robinson JA, Henkin R, O'Connell J, Gunnar R - Gallium-67 scanning: A new diagnostic approach to the postpericardiotomy syndrome. *Am Heart J*, 1983; 106: 1138-43.
120. Winzelberg GG, Boller M - Chest pain following aortocoronary bypass graft. *JAMA*, 1982; 248: 1889-90.
121. Baue AE, Blakemore WS - The pericardium. *Ann Thorac Surg*, 1972; 14: 81-106.
122. Livelli FD, Johnson RA, McEnany MT et al - Unexplained in hospital fever following cardiac surgery - natural history, relationship to postpericardiotomy syndrome, and a prospective study of therapy with indomethacin versus placebo. *Circulation*, 1978; 57: 968-75.
123. Horneffer PJ, Miller RH, Pearson TA, Rykiel MF, Reitz BA, Gardner TJ - The effective treatment of postpericardiotomy syndrome after cardiac operations - A randomized placebo - controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100: 292-6.
124. Bayliss RIS - Corticosteroids in heart disease. *B M J*, 1966; 2: 721-4.
125. Engle MA - Management of the child after cardiac surgery. *Pediatric Annals*, 1981; 10: 149-54.