

## O MIOCÁRDIO NA SEPSIS: ASPECTOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS

CONSTANTINO JOSÉ FERNANDES JR\*, MAURO IERVOLINO\*, RENATO AUGUSTO NEVES\*\*, EDISON LUIZ MANDIA SAMPAIO\*\*, ELIAS KNOBEL\*\*\*, DÚILIO RAMOS SUSTOVICH\*\*\*\*

*O padrão hemodinâmico da sepsis desencadeado por uma cascata de mediadores neuro-humorais, caracteriza-se por elevações do débito cardíaco associados à queda da resistência vascular sistêmica. A intensa estimulação adrenérgica aliada à redução da impedância oferecida à ejeção ventricular esquerda, contribuem para mascarar possíveis evidências de disfunção miocárdica precoce na sepsis. Com a finalidade de apurar uma possível dissociação clínico-patológica, estudamos retrospectivamente 2630 relatórios de necropsias realizadas entre os anos de 1973 a 1986. Destes 16 (0,6%) completavam critérios clínicos e anátomo-patológicos clássicos de septicemia. Excluímos 6 casos em função de*

*dados incompletos. Os restantes constituem a amostra deste estudo.*

*Em 9 (90%) documentamos graus variados de miocardite, congestão vascular, fibras dissociadas por edema, microabscessos e necrose de fibras musculares. Em apenas 1 caso (10%) não pudemos documentar quaisquer alterações histopatológicas. Dos 9 pacientes com miocárdio histologicamente comprometido apenas 2 (22,2%) exteriorizaram sinais clínicos de insuficiência cardíaca. A partir destes resultados, podemos inferir que o miocárdio é afetado precocemente na sepsis, porém, sua eventual disfunção está frequentemente mascarada pelo padrão hiperdinâmico.*

**Arq. Bras. Cardiol. 50/3:175-178—Março 1988**

O prejuízo do desempenho miocárdico na sepsis foi atribuída no passado às conseqüências da falência circulatória, ora como resultado da hipoperfusão coronariana, ora pelo decréscimo no retorno venoso<sup>1</sup>. Adicionalmente, a ativação simpato-adrenal desencadeada pela hipotensão sistêmica, ao estimular inotrópica e cronotropicamente o miocárdio, mascarava uma eventual disfunção subjacente<sup>2</sup>. Tais influências fisiológicas complicaram historicamente a interpretação da função cardíaca na sepsis.

Com o evento de uma preparação de coração canino isolado dos efeitos neuro-humorais e permitindo o controle da pré e pós cargas, pode-se aferir com maior precisão, alterações miocárdicas intrínsecas, seguindo-se a administração de endotoxina e bactérias vivas<sup>3</sup>. Desde 1972, sucederam-se estudos documentando disfunção miocárdica precoce em modelos experimentais de sepsis<sup>4-7</sup>.

Foram sugeridos como mecanismos responsáveis

pela disfunção, alterações na homeostase do cálcio intracelular<sup>2</sup>; decréscimo na atividade da ATPase miofibrilar (indicando uma menor atividade da miofibrila pelo cálcio)<sup>2</sup>; fluxo coronariano diminuído<sup>6,8</sup>; fatores circulantes cárdio-depressores<sup>9,10</sup>; elevações na concentração de vasopressina<sup>11</sup> e lesões morfológicas do miocárdio<sup>12-17</sup>. Estas últimas foram pouco estudadas e constituíram o objetivo deste estudo, visando uma possível contribuição à compreensão deste controverso tema.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 10 casos, 8 (80%) do sexo masculino, 2 (20%) do sexo feminino, com idades de 2 meses a 59 anos (média de 25 anos), dentre 2630 necropsias realizadas entre 1973 a 1986 no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina. Todos preencheram os seguintes critérios anátomo-patológicos de septicemia: macroscopia: dois ou mais focos de infecção, esplenite aguda (aspectos em “geléia

\* Professor colaborador da Disciplina de Propedêutica da Escola Paulista de Medicina (EPM).

\*\* Acadêmico do 5º ano da EPM.

\*\*\* Professor Adjunto da Disciplina de Propedêutica da EPM.

\*\*\*\* Professor Titular da Disciplina de Propedêutica da EPM.

de morango”), pielonefrite aguda bilateral; microscopia: processo inflamatório em 2 ou mais órgãos, baço com congestão da polpa vermelha e neutrófilos, pielonefrite, coagulação intravascular disseminada CIVD); trombo de fibrina nos pulmões, sinusóides hepáticos ou glomérulos, esteatose hepática, colestase, seqüestro neutrofílico pulmonar.

Outros 6 casos foram excluídos em função de dados clínicos incompletos.

Foram analisados do ponto de vista clínico e laboratorial: o foco primário, o agente etiológico, os dados de exame físico relevantes, e as evidências de disfunção miocárdica precedente ao óbito.

O perfil dos pacientes, encontra-se sumarizado na tabela I; todos tiveram cortes histológicos do miocárdio revistos à luz da microscopia óptica, sob coloração hematoxilina eosina e com aumentos de 100 a 400 vezes.

TABELA I — Perfil dos pacientes.

Caso	Idade	Sexo	Tempo internação	Microorganismo isolado	Foco primário
01	2 m	M	66 dias	<b>Klebsiella sp</b> não	BCP megacolon
02	53	M	16 dias	Identificado	tóxico
03	2 m	M	34 dias	Pneumococcus	Meningite
04	19	F	04 dias	<b>Staphylococcus aureus</b>	útero
05	47	M	13 dias	<b>E. coli</b> não	I.T.U
06	5 m	F	14 dias	identificado	Enterocolite
07	39	M	07 dias	não	necrotizante
08	2 m	M	10 dias	identificado	Peritonite purulenta
09	32	M	16 dias	não	BCP
10	59	M	25 dias	Identificado	Meningite
				<b>Toxoplasma gondii</b> não	Pneumonia
				Identificado	lobar

BCP = broncopneumonia; ITU = infecção do trato urinário.

TABELA II— Diagnósticos clínicos, histológicos e evidências de disfunção miocárdica em 10 pacientes sépticos.

Caso	Idade	Sexo	Diagnóstico clínico	Evidências de disfunção Histologia miocárdica	miocárdica
01	2 m	M	BCP + sepsis + CIVD	miocárdio normal	Nenhuma
02	53	M	megacolon tóxico + perfurações cólicas + peritonite + abscesso subfrênico	fibras miocárdicas de tamanho variável, histiócitos, congestão vascular	Nenhuma
03	2 m	M	Meningite pneumocócica + infecção secundária do LCR com salmonella + infecção de catéteres por <b>Klebsiella proteus</b>	Microabscessos centrados por grumos bacterianos	Nenhuma
04	19	F	puerpério + stafilococemia + pneumonia de focos múltiplos + miocardite + endocardite	abscessos embólicos do miocárdio + endocardite vegetante de válvula tricúspide	I.C.C.
05	47	M	diabetes mellitus + infecção urinária por <b>E. Coli</b>	fibras dissociadas por edema fibrose intersticial	Nenhuma
06	5 m	F	enterocolite necrotizante + peritonit + BCP	fibras dissociadas por edema	Nenhuma
07	39	M	fístula ileal pós apendicectomia + peritonite purulenta neutrofílico	fibras dissociadas por edema. Agregados de fibrilina. Exsudato	Galope de 3ª bulha 6 horas antes do óbito
08	2 m	M	BCP + otite + encefalite	miocardite + vasculite necrotizante	Nenhuma
09	32	M	AIDS + sepsis por toxoplasma gondii + meningoencefalite	necrose de células musculares + congestão vascular + infiltrado linfomononuclear + neutrófilos	Nenhuma
10	59	M	pneumonia lobar (+) empiema pleural	miocardite aguda + hipertrofia miocárdica	Nenhuma

BCP = broncopneumonia; CIVD = coagulação intravascular disseminada; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; ICC = insuficiência cardíaca.

## RESULTADOS

Os achados histológicos e sua correlação clínica estão sumarizados na tabela II.

As influências fisiológicas neuro-humorais desencadeadas no pavio do “incêndio séptico”, limitaram historicamente a evolução dos conhecimentos sobre o real papel do miocárdio humano na sepsis. Apenas há duas décadas, com a evolução da metodologia experimental é que se pode aferir e documentar inequívocas evidências de disfunção miocárdica precoce na sepsis<sup>1-8</sup>.

Moon<sup>12</sup> em 1948, em descrição clássica sobre aspectos patológicos do choque, relatava alterações miocárdicas degenerativas em 10 pacientes vítimas de infecções graves. Robboy e col<sup>16</sup>, em 1972, descrevendo aspectos patológicos da CIVD, relataram presença de microtrombos vasculares no miocárdio em 27% da sua amostra. Apenas quando a CIVD esteve relacionada com a meningococemia, coexistiram infiltrados inflamatórios no miocárdio.

Orell<sup>13</sup>, em 1971, documenta necrose de fibras miocárdicas (8 pacientes) e endocardite (2 pacientes) em 10 casos de um grupo heterogêneo que evoluía para síndrome da angústia respiratória do adulto. Coalson e col<sup>15</sup> demonstraram experimentalmente que babuínos tratados com infusão de *E. coli* vivas apresentavam à microscopia óptica, dissociação das fibras miocárdicas por edema e congestão vascular. Ultra-estruturalmente evidenciou-se em todos os animais, edema e desorganização mitocondrial. Os mesmos autores em 1975<sup>14</sup>, já documentavam edema endotelial e perda de líquido do capilar para os espaços inter e intracelulares em resposta à infusão de *E. coli* ou sua endotoxina.

Talvez o relato mais impressionante seja aquele de Böhm<sup>17</sup>, estudando os aspectos morfológicos do coração em 10 pacientes vitimados pela síndrome de Waterhouse-Friederichsen. Em todos ficaram evidentes graus variáveis de vasculite difusa e miocardite intersticial. O interstício encontrava-se edematoso e frouxamente infiltrado por células mononucleares. Depósitos de fibrina acumulavam-se no espaço peri-vascular. Ocasionalmente ocorria extravasamento de eritrócitos, conferindo um caráter hemorrágico à miocardite.

Seus achados na meningococemia em muito se aproxima dos nossos em septicemia por outras causas.

O alvo primário da agressão poderia ser endotélio vascular que se mostrou extremamente sensível à endotoxina em experimentos animais<sup>18</sup>.

Assim, os achados de vasculite, edema intersticial, transudação fibrinosa e necrose de fibras musculares, podem depender da ação direta da endotoxina.

Por outro lado, pudemos documentar grumos bacterianos centrado um abscesso miocárdio (fig. 1), o que sugere a participação de bactérias vivas no mesmo contexto.

Em um único caso (caso 1), o miocárdio foi absolutamente normal nos cortes analisados. Não encontramos justificativa para esse achado.

Em 2 casos adicionais (casos 5 e 6), não pudemos documentar infiltrados inflamatórios, apesar do edema dissociando fibras.

Parece-nos temerário afirmar que este achado isolado teve uma origem séptica.

Todos os demais tiveram miocardite intersticial (fig. 2) com ou sem abscessos (fig. 3), documentando provavelmente uma etiologia séptica.

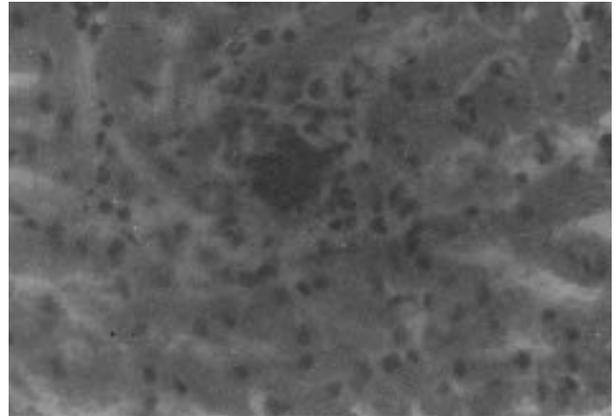


Fig. 1—Microabscesso miocárdico centrado por grumo bacteriano (400 x).



Fig. 2—Miocardite intersticial (100 x).

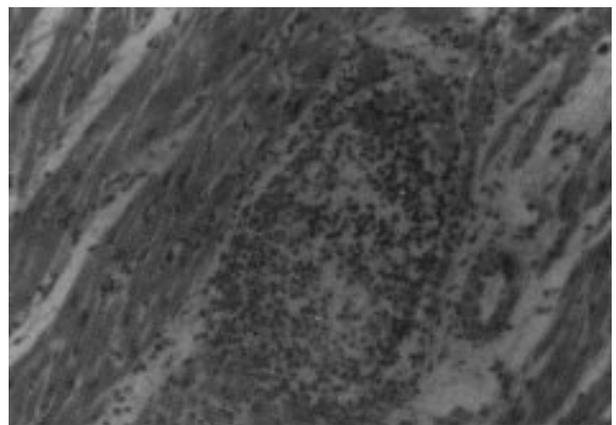


Fig. 3—Abscesso miocárdico (160 x).

Estamos convencidos de que os achados anormais em 90% de nossa amostra, constituem evidências da frequência com que o miocárdio é afetado no processo séptico. Reputamos o achado mais importante, o da miocardite séptica (fig. 2), que ficou inequívoca em 70% da amostra.

Acreditamos que esses achados contribuem para o entendimento da disfunção miocárdica na sepsis, ainda que não saibamos quantificar essa participação.

Não nos foi surpreendente a pobreza de manifestação clínica no grupo em estudo, possivelmente devido aos estímulos ino e cronotrópicos das catecolaminas mascarando eventual disfunção subjacente.

No caso nº 4, as evidências de disfunção cardíaca ficaram patentes desde o início, mais às custas de um defeito mecânico (insuficiência tricúspide por endocardite vegetante), do que do componente miopático que esperar-se-ia do processo séptico.

No caso nº 7, a ausculta de uma 3ª bulha foi o único achado diagnóstico de falência ventricular, tendo ocorrido no entanto, apenas nos momentos que antecederam o óbito.

Parece-nos claro a partir do exposto que: a miocardite séptica é mais do que uma entidade "funcional" como querem alguns; constitui achado histológico frequente e inequívoco em necrópsias de pacientes sépticos.

#### SUMMARY

*Septic hemodynamic patterns, triggered by a neuro humoral cascade are most frequently characterized by increased cardiac index and low systemic vascular resistance index.*

*Therefore, as a result of the catecholamine support, cardiac depression may be masked and ventricular function may appear normal or even elevated.*

*In order to assess an eventual clinical-pathological dissociation we retrospectively studied 2.630 autopsy cases from 1.973 to 1.986.*

*Septicemia was diagnosed in 16 cases (0,6%) that met clinical and pathological criteria.*

*Six cases were excluded due to incomplete data. The remainder 10 cases entered the study.*

*In nine cases (90%) the heart revealed myocarditis, myocardial fiber necroses, microabscesses, edematous interstitium and vascular congestion. In only one case (10%) we could not find any abnormalities.*

*Among the former only 2 (22,2%) developed clinical signs of heart failure.*

*These findings suggest that the myocardium is frequently compromised in septic states nonetheless its dysfunction may be masked by various homeostatic mechanisms operating in vivo to maintain a normal cardiovascular status.*

#### REFERÊNCIAS

1. Fish, R. E.; Burns, A. H.; Lang, C. H.; Spitzer, J. A.—Myocardial dysfunction in a nonlethal, nonshock model of chronic endotoxemia. *Circ. Shock*, 16: 241, 1985.
2. McDonough, K. H.; Lang, C. H.; Spitzer, J. J.—The effect of hyperdynamic sepsis on myocardial performance. *Circ. Shock*, 15: 247, 1985.
3. Sarnoff, S. J.; Case, R. B.; Welch, Jr., G. H.; Braunwald, E.; Stainsby, W. N.—Performance characteristics and oxygen debt in a nonfailing, metabolically supported, isolated heart preparation. *Am J Physiol*, 192: 141, 1958.
4. Hinshaw, L. B.; Archer, L. T.; Black, M. R.; Greenfield, L. J.—Prevention and reversal of myocardial failure in endotoxin shock. *Surg Gynecol Obstet*, 136:1, 1973.
5. Hinshaw, L. B.; Archer, L. T.; Black, M. R.; Elkins, R. C.; Brown, P. P.; Greenfield, L. J.—Myocardial function in shock. *Am J Physiol*, 226: 357, 1974.
6. Hinshaw, L. B.; Archer, L. T.; Spitzer, J. J.; Black, M. R.; Peyton, M. O.; Greenfield, L. J.—Effects of coronary hypotension and endotoxin on myocardial performance. *Am J Physiol*, 227: 1051, 1974.
7. Hess, M. L.; Krause, S. M.—Contractile protein dysfunction as a determinant of depressed cardiac contractility during endotoxin shock. *J Mol Cell Cardiol*, 13: 715, 1981.
8. Archer, L. T.—Myocardial dysfunction in endotoxin—and E. Coli—induced shock. *Circ Shock*, 15: 261, 1985.
9. Raffa, J.; Trunkey, D. D.—Myocardial depression in sepsis. *J Trauma*, 18: 617, 1978.
10. Hoffman, M. J.; Greenfield, L. J.; Sugarman, H. J.; Tatum, J. L. —Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg*, 198: 307, 1983.
11. Wilson, M. F.; Brackett, D. J.; Archer, L. T.; Hinshaw, L. B.—Mechanisms of impaired cardiac function by vasopressin. *Ann Surg*, 191: 494, 1980.
12. Moon, V. H.—The pathology of secondary shock. *Am J Pathol*, 24: 235, 1948.
13. Orell, S. R.—Lung pathology in respiratory distress following shock in the adult. *Acta Path Microbiol Scand Section A*, 79: 65, 1971.
14. Coalson, J. J.; Hinshaw, L. B.; Guenter, C. A.; Berrell, M. S.; Greenfield, L. J.—Pathophysiologic responses of the subhuman primate in experimental septic shock. *Lab Invest*, 32: 561, 1975.
15. Coalson, J. J.; Archer, L. T.; Benjamin, B. A.; Beller-Todd, B. K.; Hinshaw, L. B.—A morphologic study of live escherichia coli organism shock in baboons. *Exp Mol Pathol*, 31: 10, 1979.
16. Robboy, S. J.; Colman, R. W.; Minna, J. D.—Pathology of disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hum Pathol*, 3: 327, 1972.
17. Böhm, N.—Adrenal, cutaneous and myocardial lesion in fulminating endotoxemia. *Path Res Pract*, 174: 92, 1982.
18. McGrath, J. M.; Stewart, G. L.—The effects of endotoxin on vascular endothelium. *J Exp Med*, 129: 833, 1969.