

Vasculites e Eosinófilos em Biópsia Endomiocárdica, como Preditores de Rejeição em Transplante Cardíaco

Vasculitis and Eosinophils in Endomyocardial Biopsies as Rejection Predictors in Heart Transplantation

Reginaldo Cipullo², Marco Aurélio Finger², João Manoel Rossi Neto², Carlos Mendes Contreras², Nádia Van Geen Poltronieri², Mabel de Moura Barros Zamorano², Lílian Mary da Silva², Paulo Chaccur², Jarbas Jakson Dinkhuysen², Noedir Antônio Groppo Stolf¹

Instituto do Coração - Universidade São Paulo¹; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O significado clínico de vasculites, lesões isquêmicas, efeito Quilty e da presença de eosinófilos em biópsias endomiocárdicas de receptores de transplante cardíaco com rejeições leves não foi ainda estabelecido.

Objetivo: Verificar se esses achados histológicos encontrados nas biópsias endomiocárdicas (eosinófilos, vasculites, efeito Quilty e lesões isquêmicas) são capazes de prever rejeição aguda do enxerto.

Métodos: Foram reavaliadas 1.012 biópsias endomiocárdicas consecutivas; dessas, 939 foram classificadas como OR ou 1R pela Nomenclatura da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão de 2005, e divididas em dois grupos: (1) Biópsias preditoras: aquelas que precederam rejeição aguda; e (2) Biópsias não preditoras: aquelas que não precederam rejeição aguda. Comparamos a ocorrência dos seguintes achados histológicos: vasculites, lesões isquêmicas, efeito Quilty e eosinófilos por análise uni e multivariada entre os grupos.

Resultados: Após análise estatística verificou-se a presença de vasculite intensa e de eosinófilos como maiores preditores para rejeição aguda futura, apresentando respectivamente as seguintes razões de chance: 10,60 (IC95%: 3,62 - 31,06, $p < 0,001$) e 6,26 (IC95%: 3,16 - 12,43, $p < 0,001$).

Conclusão: Vasculites intensas e eosinófilos em biópsias do miocárdio são os principais fatores preditores de rejeição aguda pós-transplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 163-170)

Palavras-chave: Vasculite, eosinófilos, miocárdio, biópsia, rejeição de enxerto, transplante de coração.

Abstract

Background: The clinical significance of vasculitides, ischemic lesions, Quilty effect and the presence of eosinophils in endomyocardial biopsies of heart transplantation recipients with mild rejection has yet to be established.

Objective: To verify whether these histological findings observed in endomyocardial biopsies (eosinophils, vasculitides, Quilty effect and ischemic lesions) are capable of predicting acute graft rejection.

Methods: A total of 1,012 consecutive endomyocardial biopsies were reevaluated; of these, 939 were classified as OR or 1R according to the Nomenclature of the International Society of Heart and Lung Transplantation of 2005 and divided in two groups: (1) Predictive biopsies: those that preceded acute rejection; and (2) Nonpredictive biopsies: those that did not precede acute rejection. We compared the occurrence of the following histological findings: vasculitides, ischemic lesions, Quilty effect and eosinophils between the groups by uni- and multivariate analyses.

Results: The statistical analysis showed that the presence of severe vasculitides and eosinophils were the best predictors for future acute rejection, with the following odds ratios: 10.60 (95%CI: 3.62 - 31.06, $p < 0.001$) and 6.26 (95%CI: 3.16 - 12.43, $p < 0.001$).

Conclusion: Severe vasculitides and eosinophils in myocardial biopsies are the main predictive factors of acute graft rejection post-heart transplantation. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 163-170)

Keywords: Vasculitis; eosinophils; myocardial; biopsy; graft rejection; heart transplantation.

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

Correspondência: Reginaldo Cipullo •

Rua Doutor Roberto Feijó, 513 - Vila Prudente - 03138-001, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: reginaldo@cardiol.br, recipullo@uol.com.br

Artigo recebido em 01/04/10; revisado recebido em 03/12/10; aceito em 14/02/11.

Introdução

A biópsia endomiocárdica é usada como ferramenta para o diagnóstico de rejeição em receptores de transplante cardíaco há 35 anos¹. Apesar do progresso obtido nesse período no conhecimento da fisiopatologia da rejeição do enxerto, atualmente não existe procedimento capaz de substituí-la com vantagens na avaliação do processo inflamatório do enxerto², sendo ainda hoje considerada como padrão de referência para o diagnóstico da rejeição aguda³⁻⁹.

Parte do sucesso da biópsia endomiocárdica se deve à padronização da nomenclatura da rejeição do enxerto cardíaco, realizada em 1990¹⁰, e um sistema de classificação simples e facilmente compressível foi rapidamente adotado pelos centros transplantadores permitindo o progresso do conhecimento médico no diagnóstico e tratamento das rejeições do enxerto¹¹.

Em 2005, essa classificação foi revista e simplificada de acordo com o comportamento clínico das rejeições, estando em uso nos dias de hoje com bons resultados¹¹. Entretanto, existem algumas lesões histológicas observadas nas biópsias endomiocárdicas que possuem significado clínico incerto. Entre elas podemos citar: a presença de eosinófilos em rejeições leves, efeito Quilty, vasculites em vasos intramiocárdicos e lesões isquêmicas em fibras musculares miocárdicas.

Com a intenção de avaliarmos os resultados obtidos com microscopia óptica na profilaxia das rejeições, este estudo tem como objetivo determinar se a presença de efeito Quilty, eosinófilos, vasculites em vasos intramiocárdicos e lesões isquêmicas em fibras musculares miocárdicas de biópsias com rejeição leve ou sem rejeição são capazes de predizer rejeição do enxerto no decorrer da evolução clínica desses receptores de transplante cardíaco.

Métodos

Antes do início da pesquisa obtivemos aprovação do comitê de ética médica do instituto Dante Pazzanese, sob o Protocolo nº 3.343, datado de 31 de março de 2005.

Trata-se de um estudo de coorte combinado, retrospectivo de 2002 a 2006 e prospectivo de 2006 a 2009, no qual reavaliamos por microscopia óptica todas as biópsias endomiocárdicas de 109 pacientes consecutivos submetidos a transplante cardíaco entre 10 de janeiro de 2002 e 10 de janeiro de 2009, e que realizaram ao menos duas biópsias endomiocárdicas durante sua evolução clínica.

A amostra populacional analisada foi composta de 109 pacientes consecutivos submetidos a transplante cardíaco em nossa instituição, entre 10 de janeiro de 2002 e 10 de janeiro de 2009, que realizaram duas ou mais biópsias endomiocárdicas após a referida cirurgia; 80% dos pacientes pertenciam ao sexo masculino; quanto à cor da pele, 73% dos pacientes denominavam-se brancos. O paciente mais jovem apresentava 11 anos, e o mais velho, 69 anos, sendo a média de idade desse grupo de 46 ± 13 anos na data do transplante. Quanto à doença cardíaca prévia ao transplante, 35% dos pacientes apresentavam cardiomiopatia dilatada idiopática; 33%, cardiomiopatia secundária à coronariopatia; e 22%, cardiomiopatia secundária à doença de Chagas; 7%,

cardiomiopatia secundária a valvopatias; e 3%, devido a outras etiologias.

Após o transplante, todos os pacientes receberam imunossupressão com ciclosporina na dose de 4 mg/kg/dia, micofenolato mofetil na dose de 1,5 g ao dia, e metilprednisona na dose de 10 mg/kg/dia por cinco dias, e posteriormente prednisona, inicialmente na dose de 0,4 mg/kg. Alterações na terapêutica imunossupressora foram realizadas quando necessário, porém 88% dos pacientes mantiveram-se com ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona.

Todos os pacientes foram submetidos a biópsias do miocárdio, de acordo com o seguinte protocolo: no primeiro mês após a cirurgia esses exames foram realizados semanalmente; nos segundo e terceiro meses, quinzenalmente; quarto, quinto e sexto meses, mensalmente; e a partir dessa data, a cada ano após a cirurgia.

As biópsias foram realizadas em centro cirúrgico com biótopo de Stanford-Caves e sob fluoroscopia. Todos os fragmentos colhidos foram fixados com Formol a 10% logo após o término do procedimento e embebidos em parafina formando blocos, que posteriormente foram divididos em três planos: superficial, intermediário e profundo. De cada bloco obtivemos 30 fatias de três micrômetros de espessura, que após montadas em lâmina de vidro foram coradas com Hematoxilina-Eosina para os três planos, e tricrômico de Masson apenas para o nível intermediário.

Todas as lâminas foram reavaliadas com microscópio óptico da marca Weiss®. Procuramos em cada biópsia identificar os seguintes achados histopatológicos: efeito Quilty, lesões isquêmicas e presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório miocárdico, bastando a presença dessas lesões em apenas uma das quatro lâminas reexaminadas para esse exame ser considerado como positivo para a lesão encontrada.

Para mensurar a frequência das vasculites, analisamos as lâminas coradas com Hematoxilina-Eosina de cada biópsia. Elegemos a coluna de fatias de fragmentos miocárdicos de cada lâmina com as lesões mais representativas, realizamos a contagem dos vasos acometidos pelo processo inflamatório encontrados em cada plano e, posteriormente, o somatório dessas lesões vasculares em todas as lâminas analisadas. Esse valor foi dividido pelo número de planos analisados, obtendo a média aritmética das vasculites por lâminas analisadas. A seguir, dividimos esse resultado pelo número de fragmentos miocárdicos colhidos na biópsia; obtivemos, assim, o número médio de vasos acometidos por processo inflamatório, por fragmentos analisados.

Definimos vasculites como processo inflamatório, acometendo um ou mais vasos, com extensão limitada a estruturas adjacentes, podendo ser acompanhadas de hemorragia ou lesão isquêmica na área de distribuição dos vasos por causa do dano vascular¹² e classificamos essas lesões de acordo com as características apresentadas pelo infiltrado inflamatório encontrado na parede dos vasos afetados da seguinte forma (Figuras 1, 2, 3 e 4):

1. *Vasculites leves* - Infiltrado inflamatório focal, afetando parcialmente o perímetro formado pelas paredes do vaso, sem sinais de necrose vascular ou formação de trombos na luz do vaso.

Artigo Original

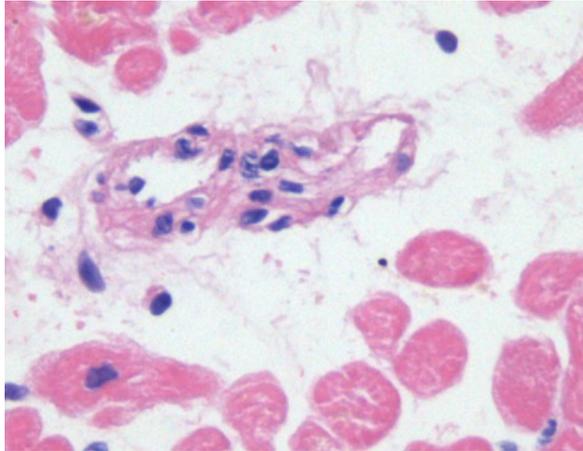


Fig. 1 - Microfotografia mostrando pequena artéria com infiltrado linfocitário em suas paredes.

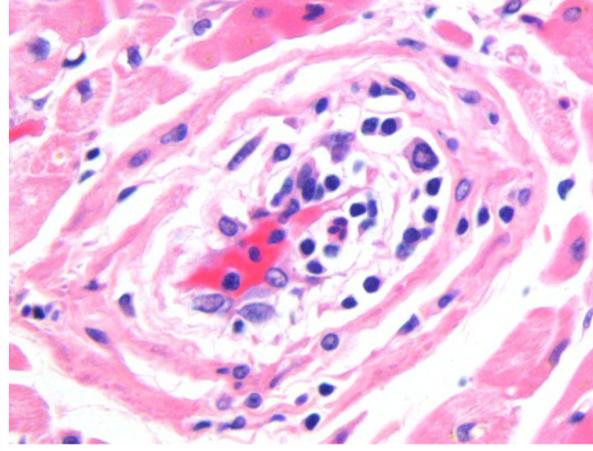


Fig. 3 - Microfotografia mostrando pequena artéria intra-miocárdica acometida por infiltrado inflamatório e paredes do vaso delaminadas

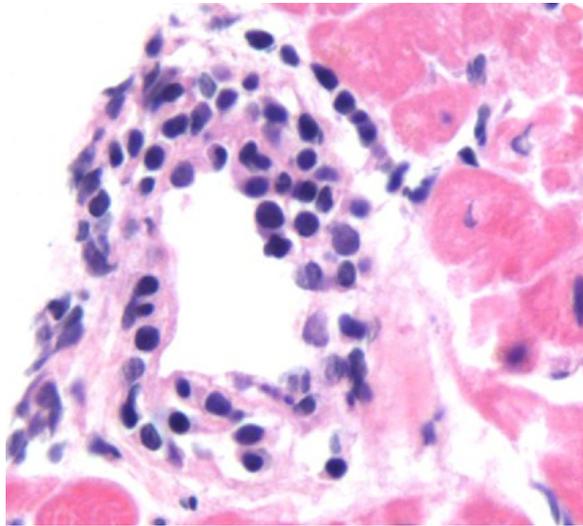


Fig. 2 - Microfotografia mostrando infiltrado inflamatório acometendo todo o perímetro da parede de pequena artéria intramiocárdica caracterizando vasculite moderada.

2. *Vasculites moderadas* - Infiltrado inflamatório afetando todo o perímetro formado pelas paredes do vaso, sem sinais de necrose vascular ou formação de trombos na luz do vaso.
3. *Vasculites intensas* - Infiltrado inflamatório presente na parede do vaso associado à necrose de sua parede ou formação de trombos no interior do vaso.

Os pacientes foram acompanhados em visitas ambulatoriais mensais, no primeiro ano, e bimestrais, a partir do início do segundo ano. Com informações obtidas nas consultas ambulatoriais e internações hospitalares, construiu-se um

banco de dados com a evolução clínica de cada receptor de transplante cardíaco da data de seu transplante até seu falecimento ou 15 de maio de 2009, data do encerramento do acompanhamento clínico desta pesquisa.

Consideramos como desfecho da pesquisa: Rejeição aguda moderada (2R), diagnosticada por meio de biópsia endomiocárdica, caracterizada como dois ou mais focos com infiltrado inflamatório mononuclear associado à lesão de fibra miocárdica, ou grave (3R), descrita como infiltrado inflamatório difuso, polimórfico, com múltiplas áreas de lesão de agressão celular, podendo ser encontrado edema, hemorragia e vasculites segundo a nomenclatura da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão¹¹, ou evento clínico que induziu aumento agudo e imediato da imunossupressão que usualmente, mas nem sempre, foi acompanhado de resultado anormal da biópsia endomiocárdica¹³.

Todos os pacientes que durante o período estudado apresentaram diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca ou mortes por qualquer outra causa não relacionada com rejeição aguda foram excluídos desta pesquisa.

Entre 10 de janeiro de 2002 e 28 de fevereiro de 2009, foram realizadas no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia 1.012 biópsias endomiocárdicas; 64% foram obtidas nos primeiros seis meses após o transplante cardíaco; 11,3%, entre o sétimo e o décimo segundo meses da cirurgia; e 24,7%, após o primeiro ano do transplante cardíaco. Do total de biópsias, 31 (3,06%) biópsias foram excluídas: 9 por apresentarem sinais de reativação da doença de Chagas, e 22 por apresentarem menos que quatro fragmentos válidos para a análise. Das 981 biópsias restantes, foram excluídas 28 (2,77%) por apresentarem sinais histológicos de rejeição aguda moderada (2R) ou grave (3R).

Após excluirmos as biópsias com rejeição aguda e com recidiva da doença de Chagas dividimos as biópsias restantes em dois grupos: o grupo preditor composto por biópsias que antecederam um episódio de rejeição aguda e o grupo não preditor por biópsias que não precederam esta complicação.

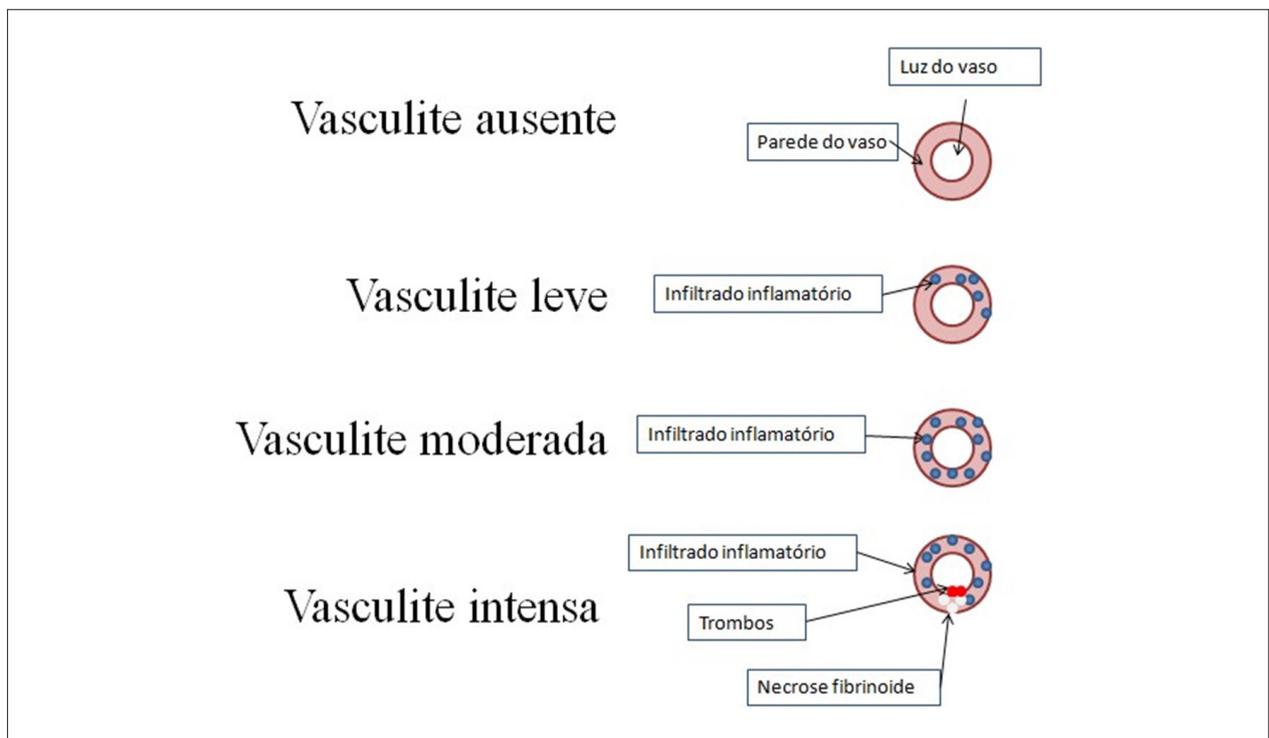


Fig. 4 - Diagrama esquemático mostrando a classificação das vasculites quanto a sua intensidade.

Desta forma, tornaram-se então elegíveis para o estudo 953 biópsias endomiocárdicas, que foram divididas em dois grupos, a saber: Grupo Preditor, formado por 52 biópsias que precederam um episódio de rejeição aguda, sendo 28 biópsias que antecederam episódios de rejeições agudas demonstradas por microscopia óptica em pacientes assintomáticos, somadas a 24 biópsias que precederam pulsoterapia com imunossuppressores em razão de evidências clínicas e ecocardiográficas de rejeição aguda. Grupo Não Preditor, formado por 901 biópsias endomiocárdicas que não antecederam episódios de rejeição aguda.

Todos os dados colhidos nesta pesquisa foram armazenados em planilha do software Excel 2003 para Windows®, e utilizou-se o programa SPSS® versão 10.0 para a realização dos cálculos estatísticos.

Para a análise univariada, foram utilizados os testes: Qui-Quadrado, Mann-Whitney, ANOVA ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste *t de Student* para as variáveis normais. Foram consideradas elegíveis para análise multivariada variáveis com valor de $p \leq 0,10$.

Na análise multivariada utilizou-se o método de regressão proporcional de Cox, para determinar o risco oferecido por cada parâmetro estudado de ocorrência de rejeição aguda. Para estimativa da sobrevida e da sobrevida livre de rejeição (com ou sem comprometimento hemodinâmico), utilizou-se o método de Kaplan-Meier e as diferenças entre os grupos foram verificadas pelo cálculo do *log Rank Test*. Foram considerados como resultados significativos da análise multivariada aqueles que apresentavam valores de $p \leq 0,05$.

A pesquisa em questão não recebeu financiamento de fontes de fomentos.

Resultados

Análise univariada

Na análise univariada, foram comparados a intensidade e a frequência de vasculites, efeito Quilty, eosinófilos no infiltrado inflamatório e lesões isquêmicas entre as biópsias que antecederam episódios de rejeição aguda (grupo preditor), e biópsias que não precederam essa complicação clínica (grupo não preditor). A tabela 1 resume os resultados da análise univariada para o desfecho clínico rejeição aguda.

Análise multivariada

De todas as variáveis estudadas, apenas a frequência de vasculites por fragmento não se correlacionou com rejeição

Tabela 1 - Análise univariada para o desfecho clínico rejeição aguda

Achados histopatológicos	Grupo não preditor	Grupo preditor	Significância
Vasculites ausentes	463 (51,4%)	11 (21,2%)	
Vasculites discretas	239 (26,5%)	24 (46,2%)	
Vasculites moderadas	163 (18,1%)	12 (23,1%)	
Vasculites intensas	36 (4,0%)	5 (9,6%)	< 0,001 entre os grupos estudados
Lesões isquêmicas	190 (21,1%)	14 (26,9%)	0,319
Efeito Quilty	371 (41,2%)	29 (55,8%)	0,038
Eosinófilos	47 (5,2%)	11 (21,2%)	< 0,001
Frequência média de vasculites por fragmento (IC95%)	0,15 (0,13-0,16)	0,28 (0,20-0,36)	< 0,001

Artigo Original

aguda apresentando razão de chance de 1,174 (IC95%: 0,357 - 3,861. $p = 0,792$). Retirada essa variável da equação, obtivemos a vasculite intensa e a presença de eosinófilos como maiores preditores de rejeição futura, apresentando respectivamente as seguintes razões de chance: 10,60 (IC95%: 3,62 - 31,06. $p < 0,001$) e 6,26 (IC95%: 3,16 - 12,43. $p < 0,001$). O gráfico 1 sumariza os resultados da análise multivariada para o desfecho clínico rejeição aguda.

O grupo de pacientes que não apresentavam vasculites em suas biópsias apresentou sobrevida livre de rejeição aguda de $96,3 \pm 0,13\%$ no primeiro ano após o transplante cardíaco. Entretanto, notamos nos pacientes com vasculites leves ou moderadas uma redução semelhante de sobrevida livre de rejeição aguda no mesmo período de $86,2 \pm 0,32\%$ e $86,4 \pm 0,45\%$, respectivamente. Os pacientes com vasculites intensas apresentaram menor sobrevida livre de rejeição no final do primeiro ano pós-transplante, com apenas $65,9 \pm 16,8\%$, sem experimentarem essa complicação. Como podemos observar no gráfico 2, as diferenças entre os grupos aumentam no decorrer do tempo e, aos cinco anos de seguimento, os pacientes sem vasculites apresentam $91,7 \pm 0,3\%$ de sobrevida livres de rejeição aguda. Já nos pacientes com vasculites intensas, apenas $49,4 \pm 19\%$ não apresentaram essa complicação após o transplante cardíaco.

Pacientes que não apresentam eosinófilos no infiltrado intersticial tem sobrevida livre de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante cardíaco de $98,5\% \pm 0,05\%$. Entretanto, no grupo em que notamos a presença dessa célula no infiltrado inflamatório intersticial miocárdico, a sobrevida livre de rejeição nesse período foi muito reduzida a apenas $61,6\% \pm 10,2\%$. O gráfico 3 demonstra a sobrevida livre de rejeição dos pacientes com e sem eosinófilos no infiltrado inflamatório.

Discussão

A utilização da nomenclatura padronizada para o diagnóstico^{10,11} de rejeição cardíaca foi de extrema

importância para o crescimento do conhecimento médico na área de transplante cardíaco. Entretanto, com o uso rotineiro dessa classificação surgiram algumas lacunas na interpretação dos achados histológicos das biópsias endomiocárdicas e sua relação com a fisiopatologia da rejeição e seu significado clínico. Entre os hiatos do conhecimento no transplante cardíaco têm-se os significados clínicos das vasculites, lesões isquêmicas, efeito Quilty e eosinófilos em biópsias do miocárdio que apresentam rejeição leve.

A identificação de achados nas biópsias que possam prever o aparecimento de rejeição e má evolução se reveste de enorme importância clínica, podendo ser utilizada como uma ferramenta importante capaz de indicar em quais pacientes devemos incrementar a terapia imunossupressora a fim de evitar agressão imunológica do enxerto.

Pequenos estudos realizados entre as décadas de 1980 e 1990 consideraram as vasculites um sinal nefasto¹⁴⁻¹⁷ na interpretação das biópsias endomiocárdicas, sendo essas associadas a rejeição grave e morte. Porém, esse sinal histológico não foi valorizado nas nomenclaturas padronizadas de rejeição de 1990¹⁰ ou de 2005¹¹, necessitando até hoje de estudos capazes de elucidar seu real valor clínico.

Os achados desta pesquisa corroboram a importância das vasculites como fatores preditores independentes de rejeição aguda, rejeição aguda associada a grave comprometimento hemodinâmico e morte por rejeição aguda. De maneira inédita foram classificadas as vasculites morfológicamente de acordo com a intensidade do fenômeno inflamatório e a integridade de suas paredes e seu endotélio.

Dentre as alterações histológicas estudadas, as vasculites e a presença de eosinófilos foram capazes de prever rejeição aguda. Os pacientes portadores de vasculites leves e moderadas apresentaram chance de rejeição aguda cerca de quatro vezes maior que os pacientes sem inflamação encontrada na parede dos vasos; já os pacientes com vasculites intensas (acompanhadas de necrose da parede

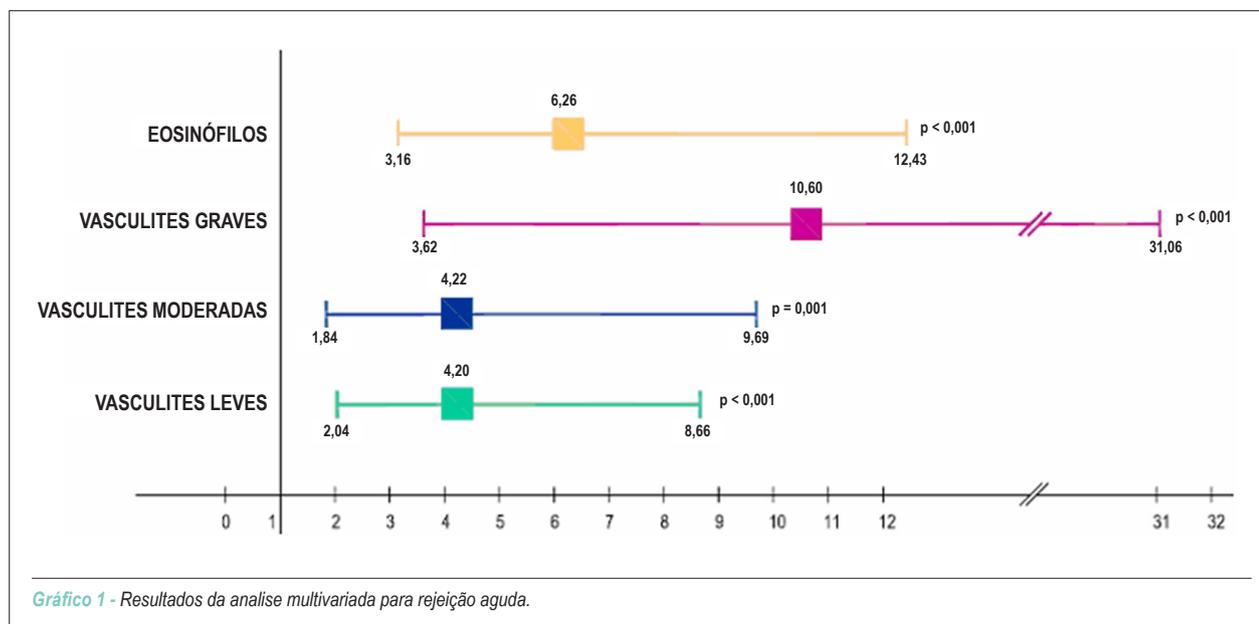
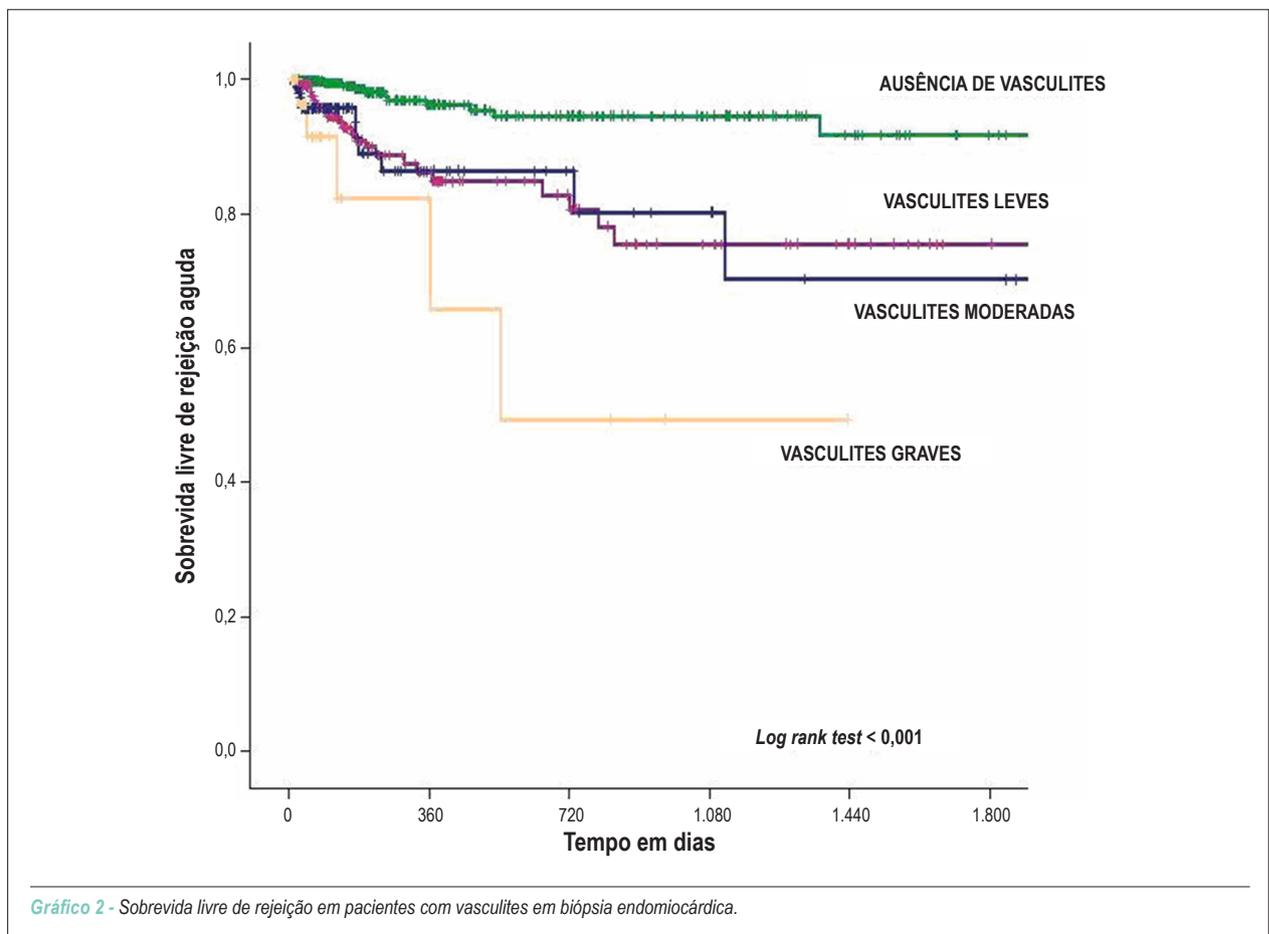


Gráfico 1 - Resultados da análise multivariada para rejeição aguda.



do vaso ou formação de trombos intravasculares) possuem probabilidade aumentada de 10 vezes de rejeição aguda. A presença de vasculites diminui significativamente a sobrevida livre dessa complicação, especialmente no grupo de pacientes que apresentaram vasculites intensas, onde 50% dos pacientes apresentaram rejeição até o segundo ano de transplante, contra apenas 5% dos pacientes do grupo sem vasculites que experimentaram esse desfecho clínico no mesmo período.

Tomando como base os estudos das vasculites sistêmicas que podem ser causadas por ação da imunidade celular, pela deposição de imunocomplexos ou anticorpos¹⁸, seria razoável inferir que as vasculites, no contexto do transplante cardíaco, podem ocorrer tanto na rejeição celular quanto na rejeição mediada por anticorpos; entretanto, hoje existem mais evidências clínicas e experimentais que associam a presença de vasculites à rejeição mediada por anticorpos¹⁹⁻²¹. A associação entre vasculites e o aumento da expressão de HLA-DR, deposição de anticorpos IgG ou IgM no leito vascular, associados à fixação de frações C3d e C4d do complemento e acúmulo de fibrina nas paredes capilares ou no interstício, foi recém-demonstrada em receptores de transplante cardíaco e correlaciona-se com aumento da mortalidade cardiovascular²⁰.

Os mecanismos propostos para explicar as lesões vasculares são a fixação do complemento aos anticorpos depositados

no leito vascular, sua ativação levando a lesão endotelial, trombose vascular e recrutamento de neutrófilos para o local de inflamação vascular²², originando dessa forma isquemia tecidual, que pode ser considerada como o denominador mais decisivo de prognóstico nas vasculites, podendo levar desde a disfunção cardíaca decorrente de alterações metabólicas por isquemia passageira até a infarto do miocárdio ocasionando lesões definitivas no coração²³.

A presença de eosinófilos compondo o infiltrado inflamatório intersticial é associada frequentemente a rejeições intensas acompanhadas de hemorragia, vasculites intensas, necrose de fibras musculares, levando a disfunção do enxerto cardíaco e muitas vezes a morte do receptor; entretanto, no final da década de 1980, surge uma série de quatro casos em que a presença de eosinófilos em rejeições leves ou moderadas foi sucedida de graves repercussões hemodinâmicas²⁴. Não surgiram novas pesquisas desde então, capazes de elucidar-se o significado dos eosinófilos nas rejeições leves.

Em nossa população, a presença de infiltração eosinofílica nas biópsias cardíacas analisadas foi pouco comum, ocorrendo em apenas 6,1% dos exames reavaliados; entretanto, esse achado mostrou-se de grande significado clínico, pois nos pacientes que apresentavam eosinófilos fazendo parte do infiltrado inflamatório intersticiais, a chance de rejeição aumentou cerca de seis vezes em comparação ao grupo

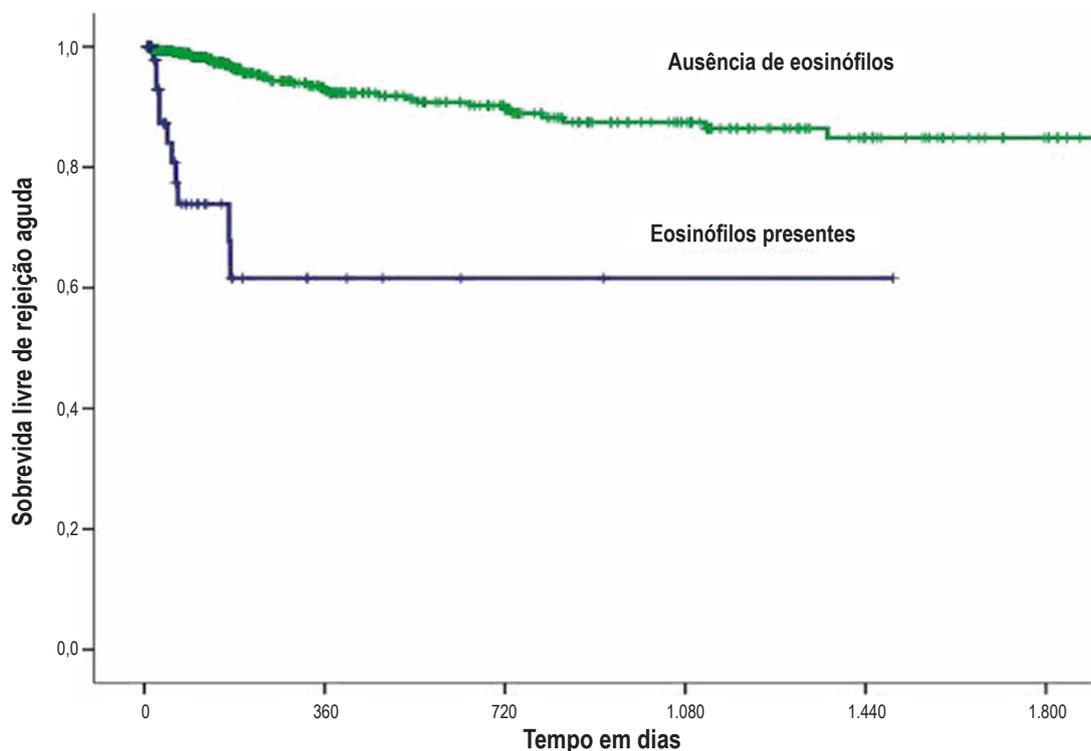


Gráfico 3 - Sobrevida livre de rejeição aguda em pacientes com eosinófilos no infiltrado intersticial.

de paciente que possuíam infiltrado inflamatório intersticial exclusivamente linfocitário.

Sabe-se que os eosinófilos agem como células efetoras de rejeição quando a via do linfócito T citotóxico encontra-se bloqueada ou inoperante²⁵. Desencadeadas pelos linfócitos T auxiliares do tipo 2 a via de rejeição dos eosinófilos é dependente de interleucinas 4, 5 e 9²⁶ acarretando, em última instância, em aumento da permeabilidade vascular e destruição tecidual mediada por uma série de proteínas liberadas dos grânulos citoplasmáticos dos eosinófilos, tais como: proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, neurotoxina eosinofílica e peroxidase eosinofílica²⁷.

Este é o primeiro estudo em humanos que correlaciona a infiltração eosinofílica em biópsias sem inflamação intersticial ou com rejeição leve, à rejeição aguda.

Uma limitação potencial do estudo é o seu caráter retrospectivo.

Conclusões

Após avaliação dos resultados obtidos na comparação dos achados histológicos encontrados nos grupos de biópsias preditoras e não preditoras, conclui-se que:

1. A presença de vasculites nas biópsias sem infiltrado inflamatório ou rejeição leve está associada a

aumento do risco de o paciente desenvolver rejeição aguda. Adicionalmente encontramos relação entre a intensidade da inflamação dos vasos afetados com a evolução dos pacientes (a presença de vasculite intensa na biópsia endomiocárdica foi o fator preditor independente que mais se correlacionou com rejeição aguda).

2. O achado de eosinófilos compondo o infiltrado inflamatório de pacientes com rejeições leves correlacionou-se com aumento da chance de o paciente desenvolver rejeição aguda.

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

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Reginaldo Cipullo pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(2):166-9.
2. Patel JK, Kobashigawa JA. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(2):127-31.
3. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess ML, et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(12):1402-9.
4. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1 supl 1):e16-e73.
5. White JA, Guiraudon C, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Routine surveillance myocardial biopsies are unnecessary beyond one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(6 Pt 1):1052-6.
6. Tan CD, Baldwin WM 3rd, Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(8):1169-91.
7. Gradek WQ, D'Amico C, Smith AL, Vega D, Book WM. Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):497-502.
8. Kirklin JK. Is biopsy-proven cellular rejection an important clinical consideration in heart transplantation? *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(2):127-31.
9. Nair V, Butany J. Heart transplant biopsies: interpretation and significance. *J Clin Pathol*. 2010;63(1):12-20.
10. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9(6):587-93.
11. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20.
12. Davies DJ. Small vessel vasculitis. *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14(6):335-46.
13. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database*. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(8):813-21.
14. Herskowitz A, Soule LM, Ueda K, Tamura F, Baumgartner WA, Borkon AM, et al. Arteriolar vasculitis on endomyocardial biopsy: a histologic predictor of poor outcome in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *J Heart Transplant*. 1987;6(3):127-36.
15. Herskowitz A, Soule LM, Mellits ED, Traill TA, Achuff SC, Reitz BA, et al. Histologic predictors of acute cardiac rejection in human endomyocardial biopsies: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(4):802-10.
16. Smith SH, Kirklin JK, Geer JC, Caulfield JB, McGiffin DC. Arteritis in cardiac rejection after transplantation. *Am J Cardiol*. 1987;59(12):1171-3.
17. Higuchi ML, Benvenuti LA, Demarchi LM, Libby P. Histological evidence of concomitant intramyocardial and epicardial vasculitis in necropsied heart allografts: a possible relationship with graft coronary arteriosclerosis. *Transplantation*. 1999;67(12):1569-76.
18. Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(Suppl 2):S9.
19. Steinbrüchel DA, Nielsen B, Salomon S, Kemp E. Sequential, morphological, and antidonor antibody analysis in a hamster-to-rat heart transplantation model. *Transpl Int*. 1992;5(1):38-42.
20. Kfoury AG, Renlund DC, Snow GL, Stehlik J, Folsom JW, Fisher PW, et al. A clinical correlation study of severity of antibody-mediated rejection and cardiovascular mortality in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(1):51-7.
21. Wang H, Jiang J, Liu W, Kubelik D, Chen G, Gies D, et al. Prevention of acute vascular rejection by a functionally blocking anti-C5 monoclonal antibody combined with cyclosporine. *Transplantation*. 2005;79(9):1121-7.
22. Fernandes SR. Síndromes vasculíticas- classificação, patogênese e abordagem diagnóstica. In: Lopes AC (ed). *Tratado de clínica médica*. São Paulo: Roca; 2010. p. 1638-41.
23. Somer T. Thrombo-embolic and vascular complications in vasculitis syndromes. *Eur Heart J*. 1993;14(Suppl K):24-9.
24. Gollub SB, Huntrakoon M, Dunn MI. The significance of eosinophils in mild and moderate acute cardiac allograft rejection. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1990;3(1):21-6.
25. Goldman M, Le MA, Braun M, Flamand V, Abramowicz D. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol*. 2001;22(5):247-51.
26. Poulin LF, Richard M, Le MA, Kiss R, McKenzie AN, Goldman M, et al. Interleukin-9 promotes eosinophilic rejection of mouse heart allografts. *Transplantation*. 2003;76(3):572-7.
27. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med*. 1991;324(16):1110-8.