

Trombose em artérias pulmonares pequenas e médias em granulomatose de Wegener: Um estudo com microscopia confocal por varredura a laser*

Thrombosis in small and medium-sized pulmonary arteries in Wegener's granulomatosis: A confocal laser scanning microscopy study

Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Alexandre Muxfeldt Ab'Saber, Walcy Rosolio Teodoro, Vera Luiza Capelozzi, Carmen Silvia Valente Barbas

Resumo

Objetivo: A granulomatose de Wegener (GW) pode causar dano nas células endoteliais e fenômenos tromboembólicos. Entretanto, poucos estudos analisaram a microcirculação pulmonar – artérias pulmonares de pequeno/médio calibre (APPMC) – em pacientes com GW. O objetivo deste estudo foi quantificar trombos de fibrina em amostras de APPMC de pacientes com GW. **Métodos:** Analisamos 24 APPMC de seis pacientes com GW e 16 APPMC de quatro pacientes controles sem GW. Utilizamos CD34 para a marcação do endotélio em todas as amostras e microscopia confocal a laser para detectar trombos de fibrina intravasculares. Calculamos a área total do vaso, a área livre do lúmen e a área trombótica. **Resultados:** A média da área total do vaso foi similar no grupo GW e no grupo controle ($32.604 \mu\text{m}^2$ vs. $32.970 \mu\text{m}^2$, $p = 0,8793$). Trombos foram identificados em 22 das 24 APPMC (91,67%) no grupo GW, e em nenhuma do grupo controle ($p < 0,0001$; OR = 297 (IC95%: 13,34–6.612). A média da área trombótica foi maior no grupo GW do que no grupo controle ($10.068 \mu\text{m}^2$ vs. $0.000 \mu\text{m}^2$, $p < 0,0001$). Em contraste, a média da área livre do lúmen foi menor no grupo GW que no grupo controle ($6.116 \mu\text{m}^2$ vs. $24.707 \mu\text{m}^2$, $p < 0,0001$). **Conclusões:** A microscopia confocal a laser mostrou uma associação significativa entre trombose microvascular pulmonar e GW. Isso sugere um possível papel da trombose microvascular na fisiopatologia da GW pulmonar, evocando o potencial benefício da anticoagulação na GW pulmonar. Entretanto, novos estudos são necessários para confirmar nossos achados, assim como um ensaio clínico randomizado a fim de testar o papel da anticoagulação no tratamento de pacientes com GW pulmonar.

Descritores: Vasculite; Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; Granulomatose de Wegener; Trombose; Pulmão; Microscopia confocal.

Abstract

Objective: Wegener's granulomatosis (WG) can cause endothelial cell damage and thromboembolic events. Nevertheless, there have been few studies on the pulmonary microcirculation—small and medium-sized pulmonary arteries (SMSPA)—in patients with WG. The objective of this study was to quantify fibrin thrombi in the SMSPA of patients with WG. **Methods:** We analyzed 24 SMSPA samples collected from six patients with WG and 16 SMSPA samples collected from four patients without WG. In all samples, we used the endothelial cell marker CD34 and confocal laser scanning microscopy in order to detect intravascular fibrin thrombi. We calculated the total vessel area, the free lumen area, and the thrombotic area. **Results:** The mean total vessel area was similar in the WG and control groups ($32,604 \mu\text{m}^2$ vs. $32,970 \mu\text{m}^2$, $p = 0.8793$). Thrombi were present in 22 (91.67%) of the 24 WG group samples and in none of the control group samples ($p < 0.0001$; OR = 297; 95% CI: 13.34–6,612). The mean thrombotic area was greater in the WG group samples than in the control group samples ($10,068 \mu\text{m}^2$ vs. $0.000 \mu\text{m}^2$; $p < 0.0001$). In contrast, the mean free lumen area was smaller in the WG group samples than in the control group samples ($6,116 \mu\text{m}^2$ vs. $24,707 \mu\text{m}^2$; $p < 0.0001$). **Conclusions:** Confocal laser scanning microscopy revealed a significant association between pulmonary microvascular thrombosis and WG. This suggests a possible role of microvascular thrombosis in the pathophysiology of pulmonary WG, evoking the potential benefits of anticoagulation therapy in pulmonary WG. However, further studies are needed in order to confirm our findings, and randomized clinical trials should be conducted in order to test the role of anticoagulation therapy in the treatment of patients with pulmonary WG.

Keywords: Vasculitis; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Wegener granulomatosis; Thrombosis; Lung; Microscopy, confocal.

* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Alfredo NC Santana. Rua Oscar Freire, 2121, apto. 602, CEP 05409-011, São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax: 55 11 3069-7202. Email: alfredonicodemos@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 17/5/2010. Aprovado, após revisão, em 4/6/2010.

Introdução

A função pulmonar pode ser afetada por várias condições clínicas e doenças. A fisiopatologia desse efeito pode ser dividida em quatro grandes grupos: neuromuscular/parede torácica; via aérea; parênquima; e circulação.⁽¹⁻⁴⁾ É difícil avaliar a circulação pulmonar na prática clínica, pois é necessário o uso de cateterismo cardíaco direito, mapeamento de ventilação-perfusão, TC de tórax com contraste ou biópsia pulmonar. Dentre as doenças da circulação pulmonar estão as vasculites pulmonares – granulomatose de Wegener (GW), doença de Behçet e arterite de Takayasu – as quais podem causar inflamação da parede dos vasos, aneurismas/estenose e trombose.^(4,5)

As características da GW, que é uma das vasculites associadas ao *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos), incluem inflamação/necrose de artérias de pequeno e médio calibre e apresentações clínicas graves, como insuficiência renal aguda e hemorragia alveolar.⁽⁵⁻⁷⁾ Recentemente, fenômenos tromboembólicos também surgiram como um novo enigma clínico na GW.^(6,8,9) Entretanto, houve poucas descrições histopatológicas de trombos na microcirculação pulmonar de vasculite associada ao ANCA, provavelmente devido à falta de conhecimento a respeito desse achado histopatológico, já que a questão dos fenômenos tromboembólicos na GW não foi levantada até 2005.^(8,10-12) Portanto, conduzimos este estudo, baseado em microscopia confocal por varredura a laser, com o objetivo de determinar a presença de trombos de fibrina e quantificá-los em artérias pulmonares de pequeno e médio calibre.

Métodos

Os pacientes foram selecionados por meio de uma ferramenta de busca eletrônica para identificar todos os adultos (com idade ≥ 18 anos), durante um período de seis anos (de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2005), que haviam sido submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), para diagnóstico de doenças pulmonares/sistêmicas e que preenchiam os critérios clínicos e patológicos para o diagnóstico

de GW.⁽⁵⁾ A busca identificou seis pacientes com GW, cuja TC de tórax revelou nódulos/massas não escavados, porém nenhum achado que sugerisse a presença de hemorragia alveolar. Além disso, os pacientes não apresentavam comprometimento renal, o que era esperado, já que, caso tivessem apresentado alterações renais, a biópsia teria sido feita nos rins, e não nos pulmões, uma vez que os riscos de morbidade e mortalidade associados a biópsias pulmonares são muito maiores que aqueles associados a biópsias renais. Ademais, os pacientes não estavam recebendo prednisona/imunossupressores antes da biópsia pulmonar. As características desses pacientes são apresentadas na Tabela 1. O delineamento do estudo foi aprovado pela junta institucional de revisão.

As lâminas dos seis pacientes com GW (preparadas com as amostras obtidas por meio de biópsia pulmonar cirúrgica) foram obtidas e revisadas de maneira independente por dois patologistas pulmonares, que não estavam cientes do diagnóstico de GW. Em todos os casos, ambos os patologistas fizeram o diagnóstico de GW de acordo com critérios previamente estabelecidos, e não foi encontrada nenhuma área de hemorragia alveolar.^(7,10-12) Além disso, quatro espécimes pulmonares normais, obtidos durante a autópsia de quatro indivíduos com traumatismo cranioencefálico fatal, porém sem doença pulmonar, foram usados como grupo controle. As amostras de tecido foram incluídas em parafina, cortadas em seções de 20 mm, desparafinizadas e aquecidas em tampão citrato a 10 mM (pH = 6,0) por 50 min para revelar antígenos. Os cortes histológicos foram incubados em alta temperatura com anticorpo monoclonal murino anti-humano anti-CD34 (Clone QBEnd/10, 1:80; Novocastra Laboratories Ltd., Newcastle, Reino Unido). Em seguida, os cortes foram revelados com um anticorpo secundário, o anticorpo de cabra anticamundongo conjugado com FITC (1:40; Sigma Chemical, St. Louis, MO, EUA), e foram montados com um meio de montagem aquoso. Um microscópio confocal de varredura a laser (LSM 510; Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha), equipado com três fontes de laser – Argon (comprimento de onda de excitação: 488 nm), HeNe1 (543 nm) e HeNe2 (633 nm) – e um microscópio de fluorescência invertido (Axiovert 100 M; Carl Zeiss) foram usados para obter

Tabela 1 – Características dos seis pacientes com granulomatose de Wegener.

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Gênero	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino	Feminino
Idade, anos	30	42	52	36	37	44
Inflamação nasal ou oral	P	P	P	P	P	P
Radiografia de tórax anormal	P	P	P	P	P	P
Sedimento urinário anormal	A	A	A	A	A	A
Biópsia pulmonar: inflamação granulomatosa de uma artéria ou área perivascular	P	P	P	P	P	P
ANCA	P	P	P	P	P	P
Outros órgãos envolvidos	A	A	P (olho)	A	P (pele)	A
Boa resposta a ciclofosfamida	P	P	P	P	P	P

P: presente; A: ausente; e ANCA: *antineutrophil cytoplasmic antibody*.

séries de imagens, uma vez que o microscópio de fluorescência facilita a realização de estudos morfométricos. Para o processamento de imagens, utilizamos o programa LSM 510 (Carl Zeiss). A microscopia confocal por varredura a laser foi realizada com aumento de 40x, e imagens seriadas de 1 mm de espessura foram obtidas para cada vaso (resultando em um total de 20 imagens por vaso) para evitar problemas de autofluorescência relacionados à espessura dos cortes histológicos (20 mm). Na análise vascular, utilizamos apenas a primeira imagem (1 mm de espessura) da série de imagens para cada artéria.

Para cada indivíduo, analisamos quatro artérias pulmonares pequenas ou médias, avaliando um total de 24 amostras do grupo GW e 16 amostras do grupo controle. Essas artérias tinham um diâmetro externo de 20–300 µm, e a razão entre o menor diâmetro externo e o maior diâmetro externo era maior que 0,6, o

que garantiu o corte transversal dos vasos.⁽¹³⁻¹⁵⁾ No grupo GW, em cada caso (corte histológico), iniciamos a busca por artérias pulmonares no centro da área na qual havia comprometimento patológico relacionado à GW e continuamos a busca de maneira espiral até encontrarmos quatro artérias. No grupo controle, em cada caso (corte histológico), iniciamos a busca por artérias pulmonares no centro da lâmina e continuamos a busca de maneira espiral até encontrarmos quatro artérias. Em seguida, utilizamos apenas a primeira imagem (1 mm de espessura) da série de imagens relacionadas a cada artéria para identificar trombos no interior dos vasos e calcular as áreas. A busca por trombos foi visual, conforme descrito anteriormente.⁽¹³⁻¹⁸⁾ Além disso, os vasos foram divididos em cinco componentes (Figura 1): área total do vaso (correspondendo à área no círculo 1); área do lúmen (a área no círculo 2); área do trombo (a área ocupada pelo trombo, correspondendo

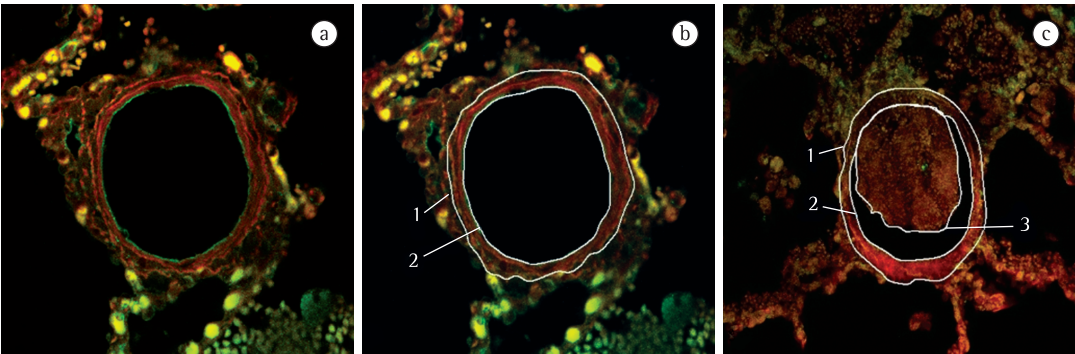


Figura 1 – Imagens de microscopia confocal por varredura a laser. Em a, uma artéria pulmonar normal com o endotélio marcado em verde (grupo controle). Em b, uma artéria pulmonar normal mostrando o círculo 1 (delineando a área total do vaso) e o círculo 2 (delineando a área do lúmen). Em c, uma artéria pulmonar de um paciente com granulomatose de Wegener, mostrando o círculo 1 (área total do vaso), o círculo 2 (área do lúmen) e o círculo 3 (área do trombo).

Tabela 2 – Áreas das artérias pulmonares de pequeno e médio calibre no grupo com granulomatose de Wegener e no grupo controle.^a

Área, µm ²	Grupo GW (n = 24)	Grupo controle (n = 16)	p
Total do vaso	32.604 ± 17.830	32.970 ± 11.356	0,8793
Trombo	10.068 ± 9.525	0,00 ± 0,00	< 0,0001
Lúmen	16.184 ± 10.592	24.707 ± 8.717	0,0135
Lúmen livre	6.116 ± 5.956	24.707 ± 8.717	< 0,0001
Parede do vaso	16.419 ± 10.016	8.263 ± 3.932	0,0047

GW: Granulomatose de Wegener. ^aDados apresentados em média ± dp.

à área no círculo 3); área da parede do vaso (correspondendo à área no círculo 1 menos a área no círculo 2); e área livre do lúmen (área do lúmen do vaso sem trombos, correspondendo à área no círculo 2 menos a área no círculo 3). Ademais, criamos o índice trombótico, calculado como a razão entre a área do trombo e a área total do vaso e expresso em porcentagem.

A análise estatística foi feita com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados foram expressos em média ± dp para as variáveis contínuas e em frequências e porcentagens para as variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Testamos a distribuição normal dos dados nos grupos por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e utilizamos o teste de Mann-Whitney para a comparação entre variáveis contínuas não pareadas e não paramétricas. Além disso, utilizamos o teste exato de Fisher para comparar as variáveis categóricas e calculamos a OR.

Resultados

A média de idade foi de $40,1 \pm 7,6$ anos no grupo GW e de $38,2 \pm 8,2$ anos no grupo controle ($p > 0,05$).

Trombos foram identificados em 22 das 24 amostras do grupo GW (91,67%), porém em nenhuma das amostras do grupo controle ($p < 0,0001$; OR = 297,00; IC95%: 13,34–6.612). A média da área total do vaso foi semelhante nos grupos GW e controle ($32.604 \pm 17.830 \mu\text{m}^2$ vs. $32.970 \pm 11.356 \mu\text{m}^2$, $p = 0,8793$), como planejado no delineamento do estudo. A média da área do trombo apresentou diferença significativa entre os grupos GW e controle ($10.068 \pm 9.525 \mu\text{m}^2$ vs. $0,000 \pm 0,000 \mu\text{m}^2$; $p < 0,0001$; Tabela 2). A notável descoberta de trombose microvascular pulmonar nos pacientes com GW foi corroborada

pela diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação à média do índice trombótico ($31,86 \pm 20,40\%$ vs. $0,00 \pm 0,00\%$; $p < 0,0001$). Além disso, a média da área do lúmen e a média da área livre do lúmen no grupo GW foram significativamente menores que no grupo controle ($16.184 \pm 10.592 \mu\text{m}^2$ vs. $24.707 \pm 8.717 \mu\text{m}^2$; $p = 0,0135$; e $6.116 \pm 5.956 \mu\text{m}^2$ vs. $24.707 \pm 8.717 \mu\text{m}^2$; $p < 0,0001$, respectivamente), demonstrando a obstrução do leito vascular pelos trombos. Ademais, a média da área da parede do vaso no grupo GW foi significativamente maior que no grupo controle ($16.419 \pm 10.016 \mu\text{m}^2$ vs. $8.263 \pm 3.932 \mu\text{m}^2$; $p = 0,0047$).

Discussão

O achado mais relevante do presente estudo foi a elevada prevalência de trombose, observada por meio de microscopia confocal por varredura a laser, em artérias pulmonares de pequeno e médio calibre de pacientes com GW. Esse achado abre um novo caminho de pesquisa em patologia vascular pulmonar e levanta a seguinte questão: a trombose microvascular in situ desempenha um papel na fisiopatologia da GW? Além disso, deve-se considerar a provável participação da trombose microvascular in situ no acidente vascular cerebral relacionado à GW, na necrose cutânea, na trombose venosa profunda (TVP) e na glomerulonefrite, corroborada pela descrição de insuficiência renal revertida com o uso de heparina na GW.⁽¹⁹⁾

A elevada prevalência de trombose microvascular pulmonar in situ e a elevada incidência de TVP/embolia pulmonar (EP) na GW podem ser consequências de dano endotelial. Tal dano endotelial pode correlacionar-se com várias alterações detectadas no soro de pacientes com esse tipo de vasculite, como aquelas

observadas nos níveis/concentrações de ANCA, proteinase 3, células endoteliais apoptóticas e trombomodulina.⁽²⁰⁻²³⁾ Primeiro, o ANCA causa a ativação prematura de neutrófilos, o que resulta em ruptura da interação neutrófilo-endotélio e, consequentemente, em dano endotelial.⁽²⁰⁾ Entretanto, a lesão do endotélio vascular é um elemento da tríade de Virchow, que propõe os mecanismos responsáveis por TVP/EP. Segundo, a proteinase 3 produzida por neutrófilos ativados correlaciona-se com a atividade da doença e causa apoptose de células endoteliais.⁽²¹⁾ Terceiro, as células endoteliais apoptóticas no soro são derivadas de órgãos como os pulmões e rins.⁽²⁴⁾ Portanto, se os níveis séricos de células endoteliais apoptóticas estiverem elevados (como ocorre na GW), a apoptose de células endoteliais está ocorrendo em artérias pulmonares, com consequente aumento dos níveis de fator tecidual e diminuição dos níveis de trombomodulina na superfície endotelial, contribuindo para o estado pró-trombótico e, possivelmente, para a trombose microvascular pulmonar in situ.^(22,23) Finalmente, os níveis séricos de trombomodulina representam fragmentos inativos de trombomodulina (sem atividade anticoagulante) liberados da superfície endotelial após o dano celular.⁽²²⁾ Consequentemente, se o nível sérico de trombomodulina estiver elevado (como ocorre na GW ativa), o *pool* de trombomodulina ativa na superfície endotelial, que tem propriedades anticoagulantes, será baixo, mais uma vez predispondo à trombose in situ.⁽²³⁾

Diante dos dados mencionados, é razoável considerar o possível papel da anticoagulação em pacientes com comprometimento pulmonar relacionado à GW, especialmente durante a atividade da doença (exceto naqueles com manifestações hemorrágicas relacionadas à GW, especialmente considerando que a presença de hemorragia é uma contraindicação ao uso de anticoagulantes).⁽²⁵⁾ Entretanto, seria necessário abordar essa ideia em um ensaio clínico randomizado.⁽²⁵⁾ Além disso, os potenciais benefícios da anticoagulação consistem especialmente em quatro pontos. Primeiro, a terapia anticoagulante na GW poderia ser usada para tratar a trombose in situ, tendo em vista que a anticoagulação é benéfica em outras doenças com microtrombose pulmonar in situ, como a hipertensão arterial pulmonar idiopática, e que

a frequência da trombose in situ na hipertensão arterial pulmonar idiopática é menor que na GW (20-50% vs. 91%).^(14,16,18) Além disso, as lesões trombóticas nessa vasculite associada ao ANCA foram abordadas em um relato de insuficiência renal em pacientes com GW que foi revertida com o uso de heparina apenas.⁽¹⁹⁾ Segundo, a anticoagulação poderia ser usada para profilaxia contra tromboembolismo em GW, tendo em vista que o uso profilático de varfarina é uma terapia eficaz em pacientes com tromboembolismo venoso idiopático prévio e que esses pacientes apresentam incidência de TVP/EP similar àquela da GW (7,2 vs. 7,0 casos/paciente-ano).⁽²⁵⁻²⁷⁾ Terceiro, a anticoagulação poderia ser usada como terapia anti-inflamatória, com base no fato de que a ativação de plaquetas facilitaria a ativação de leucócitos, com o consequente dano às células endoteliais/trombose in situ, sendo que 10-20% dos pacientes com GW apresentam inflamação refratária à imunossupressão.⁽²⁸⁾ Quarto, houve um relato recente de um paciente com hipertensão pulmonar causada por vasculite associada ao ANCA que demonstrou melhora clínica após terapia anticoagulante, reforçando a importância da trombose in situ/disfunção endotelial na microcirculação pulmonar de pacientes com GW e o potencial benefício da anticoagulação nesse tipo de vasculite.⁽²⁹⁾

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, deve-se conduzir estudos envolvendo uma população de pacientes com GW e comprometimento pulmonar para excluir um possível viés em nossa série, uma vez que as causas e a fisiopatologia da GW ainda não são totalmente compreendidas. Segundo, nossa amostra foi pequena. Entretanto, isso é comum em outros estudos envolvendo biópsias pulmonares na GW, já que na GW as biópsias pulmonares são bem menos comuns que as renais.⁽³⁰⁾ Um grupo de autores estudou a expressão da quimiocina CCL5 nas biópsias pulmonares de seis pacientes com GW (o mesmo número de pacientes avaliados no presente estudo).⁽³⁰⁾ Terceiro, o diagnóstico histopatológico correto de trombose in situ não é simples, devido à dificuldade em distinguir a morfologia do tromboembolismo pulmonar da de trombos formados in situ. Entretanto, é aceito que trombos grandes em artérias pulmonares grandes sejam embólicos e que os trombos primários (in situ) sejam encontrados em artérias pulmonares pequenas e médias.^(13,14)

Considerando tal fato, analisamos, no presente estudo, apenas artérias pulmonares de pequeno e médio calibre para estudar a trombose in situ; além disso, nossos pacientes não apresentavam TVP/EP. Quarto, para melhor compreender a trombose microvascular in situ em pacientes com GW, seria interessante avaliar a presença de um distúrbio de coagulação de base. Embora tal avaliação não tenha sido feita em nosso estudo, acreditamos que a trombose microvascular pulmonar (in situ) ocorra principalmente devido à disfunção endotelial relacionada à GW e a marcadores séricos de atividade pró-trombótica. Tal ideia é corroborada por um grupo de autores que relataram que quase todos os casos de TVP/EP nos pacientes com GW que estudaram ocorreram durante a forma ativa da doença e que distúrbios da coagulação foram avaliados, porém não estavam presentes, enfatizando as conexões entre atividade da doença, dano a células endoteliais e trombose na GW.⁽⁹⁾

Em conclusão, demonstramos uma elevada prevalência de trombose microvascular em nossos pacientes com GW, bem como uma significativa associação entre trombose arterial pulmonar e GW. Consequentemente, seria interessante acrescentar esses achados aos dados existentes a respeito da via fisiopatológica desse tipo de vasculite. Entretanto, novos estudos são necessários para confirmar nossos achados, e ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para investigar o possível papel da terapia anticoagulante no manejo de pacientes com GW e comprometimento pulmonar (exceto manifestações hemorrágicas), especialmente em pacientes com doença ativa, pois a anticoagulação em si também tem efeitos anti-inflamatórios.

Referências

1. Santana AN, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med*. 2006;100(6):1100-4.
2. Baldi BG, Santana AN, Takagaki TY, Fujita C, Kairalla RA, Carvalho CR. Lung cyst: an unusual manifestation of Niemann-Pick disease. *Respirology*. 2009;14(1):134-6.
3. Santana AN, Antunes T, Barros JM, Kairalla RA, Carvalho CR, Barbas CS. Pulmonary involvement in Behcet's disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):362-6.
4. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillemin L, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):564-7.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101-7.
6. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):530-4.
7. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 1):S9-S15.
8. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC Jr, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):620-6.
9. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):146-9.
10. Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O. Treated Wegener's granulomatosis: distinctive pathological findings in the lungs of 20 patients and what they tell us about the natural history of the disease. *Hum Pathol*. 1997;28(4):450-8.
11. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(5):475-82.
12. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(4):315-33.
13. Armoni RT, Jatene FB, Bernardo WM, Aiello VD, Jatene T, Monteiro R, et al. Medial hypertrophy in patients with pulmonary embolism: anatomopathological study. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(6):660-6.
14. Tudor RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28(1):23-42, vii.
15. Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. *Hum Pathol*. 1995;26(7):716-24.
16. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989;80(5):1198-206.
17. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):195-8.
18. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):545-52.
19. Whitaker AN, Emmerson BT, Bunce IH, Nicoll P, Sands JM. Reversal of renal failure in Wegener's granulomatosis by heparin. *Am J Med Sci*. 1973;265(5):399-406.
20. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment

- leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood*. 2005;106(6):2050-8.
21. Henshaw TJ, Malone CC, Gabay JE, Williams RC Jr. Elevations of neutrophil proteinase 3 in serum of patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):104-12.
 22. Woywodt A, Streiber F, de Groot K, Regelsberger H, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as markers for ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Lancet*. 2003;361(9353):206-10.
 23. Boehme MW, Schmitt WH, Youinou P, Stremmel WR, Gross WL. Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am J Med*. 1996;101(4):387-94.
 24. Antunes T, Carvalho CR, Ether EM, Capelozzi VL, Barbas CS. Expression of CD34 as a Marker of Endothelium in Apoptotic Cells in Wegeners Granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(Suppl 1):A118.
 25. Santana AN, Antunes T, Barbas CS. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *JAMA*. 2007;298(23):2739; author reply 2740.
 26. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1425-34.
 27. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349(7):631-9.
 28. Esmon CT. Role of coagulation inhibitors in inflammation. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):51-6.
 29. Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23(3):223-8.
 30. Coulomb-L'Hermine A, Capron F, Zou W, Piard F, Galateau F, Laurent P, et al. Expression of the chemokine RANTES in pulmonary Wegener's granulomatosis. *Hum Pathol*. 2001;32(3):320-6.

Sobre os autores

Alfredo Nicodemos Cruz Santana

Médico Assistente. Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil; Médico Assistente. Unidade Torácica, Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS – Brasília (DF) Brasil.

Alexandre Muxfeldt Ab'Saber

Médico. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Walcy Rosolio Teodoro

Funcionária. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Vera Luiza Capelozzi

Professora Livre-Docente. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Carmen Silvia Valente Barbas

Professora Livre-Docente. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.