

**Universidade da Beira Interior**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**



# **SARCOIDOSE, DÚVIDAS OU CERTEZAS?**

## **Proposta de protocolos de abordagem ao doente**

- Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina -

**Bárbara Santa Rosa**

---

Maio, 2009

**Universidade da Beira Interior**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**



# **SARCOIDOSE, DÚVIDAS OU CERTEZAS?**

## **Proposta de protocolos de abordagem ao doente**

- Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina -

Por:

Bárbara Santa Rosa

Orientado por:

Doutora Maria de La Salette Valente

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Dra. Maria de La Salette Valente, Especialista em Pneumologia no Centro Hospitalar Cova da Beira e Tutora de Pneumologia no 4º Ano da Faculdade de Ciências da Saúde.

# RESUMO

## SARCOIDOSE, DÚVIDAS OU CERTEZAS? Proposta de protocolos de abordagem ao doente

Bárbara Santa Rosa

**Introdução:** A Sarcoidose permanece uma das doenças mais desafiadoras em medicina. Pode afectar qualquer sistema de órgãos e apresentar uma grande variedade de sinais e sintomas. Apesar da resolução espontânea da doença ser a regra a evolução para a cronicidade ocorre em 10 a 30% dos doentes e 5 a 8% vão eventualmente morrer, sendo a principal causa de morte a insuficiência respiratória.

**Objectivo:** Fazer uma revisão teórica e propor protocolos de diagnóstico, tratamento e seguimento com base nos últimos avanços científicos sobre a Sarcoidose, podendo por ventura melhorar a abordagem a estes doentes e impulsionar mais estudos sobre a etiologia e a patogénese da doença.

**Métodos:** Recolha de bibliografia através das bases de dados digitais tais como PubMed, Portal B-on e Cochrane com os termos “Sarcoidosis” e “historic review”, “epidemiology”, “diagnosis”, “course and prognosis”, “treatment”, “follow-up”, “guidelines”. Nos idiomas Português, Inglês, Francês e Espanhol.

**Discussão:** A Sarcoidose é uma doença multissistémica. A sua incidência é de sensivelmente 16.5/100 000 nos homens e de 19/100 000 nas mulheres. Pode atingir qualquer órgão. Sintomas mais comuns são dispneia, tosse e dor torácica. É comum o aparecimento de adenopatias hilares bilaterais e infiltrados pulmonares difusos na radiografia e lesões na pele

ou oculares. O granuloma não caseoso é histologicamente característico da Sarcoidose. O diagnóstico faz-se através da apresentação clínica e curso da doença, por exclusão de outras doenças granulomatosas e, na maioria dos casos, por confirmação histológica através de biopsia dos granulomas. O diagnóstico diferencial é extenso e deve incluir infecção e neoplasia. As indicações para tratamento são doença pulmonar sintomática, deterioração da doença pulmonar, hipercalcemia e envolvimento extra-pulmonar. Muitos doentes com alterações na radiografia do tórax e nos testes de função pulmonar têm doença crónica estável e não requerem terapêutica. Os corticoesteróides são a terapêutica de primeira linha. Cerca de 60% dos doentes sofrem recaída.

**Conclusão:** Apesar dos avanços na compreensão da patogénese e tratamento da doença, muitos enigmas permanecem. A procura de um agente etiológico continua. Existem dúvidas sobre o mecanismo envolvido na destruição inflamatória que ocorre nos granulomas não caseosos da Sarcoidose. A avaliação laboratorial da actividade da doença baseia-se em testes inespecíficos, sendo importante descobrir biomarcadores mais específicos. Na área do tratamento há ainda controvérsia sobre quais os doentes a tratar e qual a terapêutica mais adequada. São necessários mais estudos em nestas áreas.

**Palavras-chave:** Diagnóstico; Epidemiologia; Patologia; Protocolos; Sarcoidose; Seguimento; Tratamento.

# ABSTRACT

## SARCOIDOSIS, DOUBT OR CERTAINTY? Proposed guidelines for the approach to the patient

Bárbara Santa Rosa

**Introduction:** Sarcoidosis is one of the most challenging diseases in medical science. It can affect any organ system in the body and it appears with a great variety of signs and symptoms. In spite of being spontaneously solved, a cronical evolution occurs in 10 to 30% of the patients and 5% to 8% will eventually die from this disease, with respiratory failure being the principal cause.

**Goal:** Make a theoretical review and propose guidelines for diagnosis, treatment and following based on the latest scientific advances related to sarcoidosis. These may improve the approach of the patients and encourage further studies on etiology and pathogenesis of the disease.

**Methods:** A bibliographic search was done in computer database such as PubMed, B-on Platform and Cochrane with the key-words “Sarcoidosis” AND “historic review”, “epidemiology”, “diagnosis”, “course and prognosis”, “treatment”, “follow-up”, “guidelines”, in Portuguese, in English, in French and in Spanish.

**Discussion:** Sarcoidosis is a multisystem disorder. Its incidence is estimated as 16.5 per 100 000 in males and 19 per 100 000 in females. It can affect virtually any organ. The most common symptoms are dyspnea, cough and chest pain. Commonly presents with bilateral hilar adenopathy, pulmonary infiltrates in radiograph and skin or eyes lesions. The non-necrotizing granulome characterizes Sarcoidosis. The diagnosis of is based on the clinical presentation and evolution over time, the exclusion of other granulomatous diseases, and in most cases, tissue

confirmation of granulomas. The differential diagnosis is extensive. The most important diseases to exclude are infection and neoplasm. The indications for treatment are symptomatic pulmonary disease, deteriorating pulmonary disease, hypercalcemia, and extrapulmonary involvement. Many patients with major abnormalities of chest radiographs and pulmonary function testing have chronic stable disease that does not require therapy. Corticosteroids are the treatment of choice. About 60% of the patients will relapse.

**Conclusion:** Although there have been many improvements in the understanding of the pathogenesis and treatment of sarcoidosis, there are doubts yet. The search for an etiologic agent or agents continues. There are doubts about mechanisms of inflammatory destruction that occurs in the non-necrotizing granulomas of Sarcoidosis. Laboratory assessment of disease activity is dependent on nonspecific tests so improved biomarkers are needed. The decision to treat and the optimal therapy are not well defined yet. The mainstay of therapy continues to be oral corticosteroids. More trials research is needed in these areas.

**Keywords:** Diagnosis; Epidemiology; Follow-up; Guidelines; Pathology; Sarcoidosis; Treatment.

*The real voyage of discovery consists not in seeking new  
landscapes but in having new eyes!*

Marcel Proust

## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Ciências da Saúde e Universidade da Beira Interior e a todos aqueles tutores que me marcaram, pela formação de qualidade oferecida e pelo permanente incentivo à auto-aprendizagem e enriquecimento pessoal.

À minha orientadora, Dra. Maria de La Salette Valente, pelo apoio na realização desta dissertação. Foram essenciais as ideias e saber partilhados. Agradeço ainda a amizade e confiança demonstradas.

Ao David Brito pelos conselhos sobre a aquisição bibliográfica.

À Lúcia Azevedo pela amizade e ajuda, sempre lá nas dúvidas existenciais.

À Anabela Gomes e Regina Salvado pelo incentivo nos momentos difíceis.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**1,25-(OH)<sub>2</sub>-D** - Calcitriol

**ANA** – Anti Nuclear Antibody, em português, Anticorpo Anti-Nuclear

**APC** – Antigen Presenting Cells, em português, Células Apresentadoras de Antígenos

**AR** – Artrite Reumatóide

**ARDS** – Acute Respiratory Distress Syndrome, em português, Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda

**ATS** – American Thoracic Society, em português, Sociedade Torácica Americana

**BMP-2** – Bone Morphogenic Protein 2, em português, Proteína Morfogénica Óssea 2

**BTA** – British Tuberculosis Association, em português, Associação Britânica da Tuberculose

**BTS** – British Thoracic Society, em português, Sociedade Torácica Britânica

**BUN** – Blood Urea Nitrogen, em português, Nitrogénio da Ureia no Sangue

**CASR** – Calcium Sensing Receptor, em português, Receptor Sensível ao Cálcio

**Cbfa1** – Core Binding Factor

**CPT** – Capacidade Pulmonar Total

**DL** – Diffusion Capacity of the Lung, em português, Capacidade de Difusão Pulmonar

**DLCO** – Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide, em português, Capacidade de Difusão Pulmonar para o Monóxido de Carbono

**DNA** – Desoxiribonucleic Acid, em português, Ácido Desoxirribonucleico

**ECA** – Enzima Conversora da Angiotensina

**ECG** – Electrocardiograma

**ERS** – European Respiratory Society, em português, Sociedade Respiratória Europeia

**EUA** – Estados Unidos da América

**FA** – Fosfatase Alcalina

**FEV<sub>1</sub>** – Forced Expiratory Volume in One Second, em português, Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

**FR** – Factor Reumatóide

**FVC** – Forced Vital Capacity, em português, Capacidade Vital Forçada

**Ga<sup>67</sup>** – Gálio <sup>67</sup>

**HLA** – Human Leukocyte Antigen, em português, Antígeno dos Leucócitos Humanos

**HTA** – Hipertensão Arterial

**IC** – Insuficiência Cardíaca

**ICC** – Insuficiência Cardíaca Congestiva

**IECA** – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

**IGF** – Insulin Like Growth Factor, em português, Factor de Crescimento Semelhante à Insulina

**IFN** - Interferon

**IL** – Interleucina

**ISHLT** – The International Society for Heart and Lung Transplantation, em português, sociedade internacional dos transplantes pulmonar e cardíaco

**LDH** – Lactate Dehydrogenase, em português, Desidrogenase Láctea

**LES** – Lúpus Eritematoso Sistémico

**LCR** - Líquido Cefalo-Raquidiano

**LBA** – Lavado Bronco-Alveolar

**mRNA** – Messenger Ribonucleic Acid, em português, Ácido Ribonucleico

**NHLBI** – National Heart, Lung, and Blood Institute

**OAF** – Osteoclast Activating Factor, em português, Factor Activador de Osteoclastos

**PCR** – Polymerase Chain Reaction, em português, Reacção em Cadeia pela Polimerase

**PFR** – Provas de Função Pulmonar

**PTH** – Parathyroid Hormone, em português, Hormona Paratiróide

**PTHrP** – Parathyroid Hormone related Peptide, em português, Péptido relacionado com a hormona paratiróide

**RANTES** – Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

**RM** – Ressonância Magnética

**RR** – Risco Relativo

**SaO<sub>2</sub>** – Arterial Oxygen Saturation, em português, Saturação Arterial de Oxigénio

**SAOS** – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

**sIL-2R** – Soluble Interleukin-2 Receptor, em português, Receptor de IL-2 Solúvel

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SPP** – Sociedade Portuguesa de Pneumologia

**TC** – Tomografia Computorizada

**Tc<sup>99</sup>** – Tecnécio<sup>99</sup>

**TCR** – T Cell Receptor, em português, Receptor de Células T

**TGF-β-R1** – Type I Transforming Growth Factor-Beta Receptor, em português, Receptor Tipo I do Factor de Crescimento Tumoral

**Th** – T helper

**Tl<sup>201</sup>** – Tálzio<sup>201</sup>

**TNF** – Tumor Necrosis Factor, em português, Factor de Necrose Tumoral

**VS** – Velocidade de Sedimentação

**WASOG** – Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases, em português, Associação Mundial da Sarcoidose e outras Doenças Granulomatosas

## ÍNDICE

<b>1. Introdução: os enigmas da Sarcoidose .....</b>	<b>pág. 1</b>
1.1 Objectivos.....	pág 5
<b>2. Material e métodos .....</b>	<b>pág. 7</b>
<b>3. Revisão histórica.....</b>	<b>pág. 8</b>
<b>4. Epidemiologia.....</b>	<b>pág. 11</b>
4.1 Incidência e prevalência .....	pág. 11
4.2 Influência da idade e do sexo .....	pág. 14
4.3. Prognóstico e risco de morte.....	pág. 14
4.4. Factores de risco ocupacionais e ambientais .....	pág. 15
4.5. Agentes infecciosos como factores de risco.....	pág. 18
4.6. Factores de risco genéticos .....	pág. 19
4.7. Alterações imunológicas.....	pág. 20
<b>5. Etiopatogenia .....</b>	<b>pág. 21</b>
5.1. Factores imunológicos .....	pág. 21
5.2. Factores ambientais .....	pág. 23
5.1. Factores genéticos .....	pág. 26
5.1. Factores metabólicos.....	pág. 28
<b>6. Patologia .....</b>	<b>pág. 30</b>
6.1. Diagnóstico histológico.....	pág. 35
<b>7. Clínica .....</b>	<b>pág. 36</b>
7.1. Envolvimento de órgãos/sistemas .....	pág. 36
7.2. Manifestações biológicas .....	pág. 42
7.3. Sarcoidose na criança .....	pág. 43
7.4. Sarcoidose na gravidez .....	pág. 44
7.5. Sarcoidose no idoso.....	pág. 44
7.6. Associação com outras doenças.....	pág. 44
7.7. Fadiga na Sarcoidose .....	pág. 45
<b>8. Diagnóstico.....</b>	<b>pág. 46</b>
8.1. Características radiológicas .....	pág. 46

8.2. Provas de função pulmonar.....	pág. 48
8.3. Biopsia .....	pág. 49
8.4. Lavado bronco-alveolar .....	pág. 51
8.5. Marcadores da actividade da doença.....	pág. 51
8.5.1. ECA.....	pág. 52
8.5.2 Receptor de IL-2.....	pág. 54
8.6. Testes cutâneos de Hipersensibilidade .....	pág. 54
8.7. Avaliação biológica .....	pág. 55
8.8. Cintigrafia com Ga <sup>67</sup> .....	pág. 55
<b>9. Evolução e prognóstico.....</b>	<b>pág. 58</b>
9.1. Influência da função pulmonar no prognóstico .....	pág. 60
9.2. Influência da corticoterapia no prognóstico .....	pág. 61
9.3. Complicações na Sarcoidose .....	pág. 63
9.4. Qualidade de vida na Sarcoidose .....	pág. 66
<b>10.Tratamento.....</b>	<b>pág. 68</b>
10.1. Corticoterapia.....	pág. 68
10.2. Agentes citotóxicos e imunossupressores.....	pág. 72
10.3. Tratamento da hipercalcemia/hipercalciúria .....	pág. 74
10.4. Tratamento da osteoporose.....	pág. 76
10.5. Tratamento da fadiga .....	pág. 77
10.6. Anti-oxidantes .....	pág. 78
10.7. Transplante de pulmão.....	pág. 78
<b>11.Seguimento.....</b>	<b>pág. 79</b>
11.1. O papel do médico de família.....	pág. 84
<b>12.Conclusão.....</b>	<b>pág. 85</b>
<b>13.Proposta de protocolos de abordagem .....</b>	<b>pág. 89</b>
13.1. Diagnóstico .....	pág. 90
13.1. Tratamento.....	pág. 91
13.1. Seguimento.....	pág. 92
<b>14.Bibliografia. ....</b>	<b>pág. 93</b>

## 1. INTRODUÇÃO: Os enigmas da Sarcoidose

A Sarcoidose é uma doença multissistémica, o primeiro caso foi descrito por Jonathan Hutchinson em 1869. A sua incidência varia de acordo com idade, sexo, raça, origem geográfica e é de sensivelmente 16.5/100 000 nos homens e de 19/100 000 nas mulheres.

A Sarcoidose afecta principalmente jovens e adultos de meia-idade. (1)

A causa permanece um enigma. Muitos doentes são assintomáticos sendo diagnosticados por achados ocasionais na radiografia do tórax (20 a 40%). Na maioria dos doentes a Sarcoidose resolve espontaneamente. (2)

Muitos especialistas acreditam que a Sarcoidose pode ser precipitada por vários agentes, outros acham que é causada por um agente (antígeno) único por identificar. Foram consideradas como possíveis as seguintes etiologias: agentes infecciosos (micobactérias, fungos, vírus e retrovirus), alérgenos (pólenes, químicos e fármacos), auto-imunidade e factores genéticos. (2) A hipótese que prevalece é a de que vários antígenos, desde infecciosos a ambientais, provocam uma reacção imune exagerada em indivíduos geneticamente susceptíveis. (2)

Pode atingir qualquer órgão mas o sistema linfático e o respiratório são os mais afectados. (1) Os sintomas mais comuns são a dispneia, a tosse e a dor torácica e raramente hemoptise. (2) Existe acometimento da pele, dos olhos, dos gânglios linfáticos periféricos ou do fígado em 10 a 25% dos doentes. A fibrose pulmonar é a manifestação severa mais frequente, sendo a principal causa de morbilidade e mortalidade. Outras manifestações severas da doença podem ser cardíacas, neurológicas, oculares, nefrológicas ou laringeas. A Sarcoidose também pode causar alterações do metabolismo da vitamina D e hipercalcemia. (1)

A forma mais comum de apresentação da Sarcoidose é o aparecimento de adenopatias hilares bilaterais e infiltrados pulmonares difusos na radiografia e lesões cutâneas ou oculares.

Outras manifestações radiológicas menos comuns incluem derrame pleural, pneumotórax e cavitações. (2)

As PFR normalmente denunciam um padrão restritivo, com redução dos volumes pulmonares e diminuição da capacidade de difusão. Muitos doentes têm função pulmonar normal em repouso mas alterada durante o exercício. Tal como as alterações radiográficas, as perturbações funcionais normalmente resolvem espontaneamente, no entanto, um terço dos doentes fica com sequelas pulmonares irreversíveis e 10 a 15% desenvolve insuficiência respiratória severa. (2)

O granuloma não caseoso é histologicamente característico da Sarcoidose. Consiste num folículo central de macrófagos e células gigantes multinucleadas rodeado por linfócitos, monócitos e fibroblastos. Nos pulmões, os granulomas encontram-se normalmente em três regiões específicas: espaços subpleural, espaço peribrônquico e septos interlobares. Os granulomas podem resolver com recuperação da arquitectura pulmonar normal, podem persistir durante meses ou anos ou podem progredir para cicatriz e fibrose. (2)

As principais alterações imunológicas existentes nos doentes com Sarcoidose são a anergia (50 a 60% dos doentes), a diminuição do número de linfócitos T CD4<sup>+</sup> no sangue periférico e o aumento dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> nos locais acometidos pela doença. (2)

A evolução e o prognóstico da doença podem correlacionar-se com o modo de início e extensão da mesma. Um início agudo com eritema nodoso ou linfadenopatia hilar bilateral normalmente corresponde a um curso auto-limitado, enquanto um início insidioso, principalmente se existem lesões extra-pulmonares, pode ser seguido por fibrose progressiva dos pulmões e de outros órgãos. (3) A razão pela qual alguns doentes têm resolução espontânea e completa da sua doença enquanto outros evoluem para fibrose pulmonar e doença sistémica severa permanece por explicar.

A evolução para fibrose pulmonar deve-se a uma resposta imunológica exagerada do hospedeiro que altera a arquitectura normal dos tecidos e desencadeia processos de reparação intrínseca, tais como migração de fibroblastos e síntese de colagénio e matriz. (2)

Os corticoesteróides evitam a formação de granulomas sendo eficientes na resolução da maioria das manifestações clínicas. A mortalidade atribuível à Sarcoidose é de 0,5 a 5%. (1)

Não existe um teste de diagnóstico definitivo para a Sarcoidose, assim este baseia-se na apresentação clínica e curso da doença, na exclusão de outras doenças granulomatosas e na confirmação histológica, através de biopsia, da existência de granulomas não caseosos. O diagnóstico diferencial de granuloma não caseoso é extenso, devendo excluir-se *a priori* infecção e neoplasia. (2)

A exclusão de outros possíveis diagnósticos faz-se através da história clínica e exame físico, de testes laboratoriais, da radiografia torácica e do teste cutâneo da tuberculina. Na abordagem inicial ao doente é também importante o exame oftalmológico com lâmpada de fenda e as PFR. Mesmo os doentes assintomáticos podem apresentar padrão restritivo ou capacidade de difusão diminuída nas PFR. (2)

Os granulomas podem ser encontrados em vários órgãos tais como os pulmões, o fígado, a pele, os gânglios linfáticos, as glândulas salivares e as conjuntivas, pelo que, a escolha do local da biopsia deve ser orientada pelos achados do exame físico. A biopsia transbrônquica é diagnóstica em 60 a 80% dos doentes sem evidência de envolvimento do parênquima pulmonar na radiografia do tórax e em 85 a 90% dos doentes com alterações no parênquima pulmonar na radiografia torácica. Para exclusão de outras doenças granulomatosas é necessário o uso de corantes ácido-álcool e para fungos no material de biopsia. (2)

Níveis elevados de ECA no soro podem apoiar o diagnóstico de Sarcoidose. Esta enzima é produzida pelas células epitelióides do granuloma e reflecte a quantidade de granulomas no

corpo. Os seus níveis estão elevados em cerca de 70% dos doentes. No entanto este achado é inespecífico já que os seus níveis podem também estar elevados em doentes com cirrose, diabetes *mellitus*, silicose, coccidioidomicose e pneumonite de hipersensibilidade. O doseamento da ECA no soro tem uma taxa de falsos positivos de 10% e de falsos negativos de 40%, o que limita o seu uso como teste diagnóstico. (2)

Quais os doentes que devem ser tratados permanece uma questão controversa. Os corticoesteróides são usados no tratamento da Sarcoidose desde 1952 e mostraram benefícios nalguns doentes principalmente naqueles com envolvimento de órgãos vitais e sintomas sistémicos severos. Os objectivos do tratamento são a diminuição dos sintomas e a prevenção da fibrose. Estudos realizados nesta área revelam que durante o período de tratamento os doentes respondem aos esteróides com diminuição dos sintomas clínicos, resolução dos achados na radiografia do tórax e melhorias da função pulmonar. (2)

As indicações para tratamento são: doença pulmonar sintomática, deterioração da função pulmonar (diminuição de 10% da CPT ou da DL, ou diminuição de 15% na FVC), hipercalcemia e envolvimento extra-pulmonar. Muitos doentes com alterações na radiografia do tórax e nas PFR têm doença crónica estável e não requerem terapêutica. (2)

Cerca de 60% dos doentes tratados com corticoesteróides sofrem recaída com reaparecimento dos sintomas e declínio da função pulmonar simultâneos ao desmame. Neste caso, em regra, o doente responde a um aumento de 5 a 10 mg na dose. (2)

Quando há envolvimento cardíaco, neurológico, ocular ou das vias aéreas superiores devem usar-se doses mais elevadas de corticoesteróides (60 a 80 mg/dia). Os corticoesteróides inaláveis podem ser usados em doentes com tosse, hiperreactividade brônquica ou sintomas pulmonares moderados. Doentes com uma dose de manutenção entre 5 a 10 mg podem obter igual benefício fazendo o regime com corticoesteróides inaláveis. (2)

Devido aos efeitos adversos dos corticoesteróides, fizeram-se várias pesquisas sobre possíveis fármacos alternativos. As indicações para uso destes fármacos são a toxicidade da corticoterapia, a progressão da doença apesar do uso de corticoesteróides ou a necessidade de terapêutica de longa duração. Os agentes mais comumente utilizados são o metotrexato, a cloroquina, a azatioprina e a ciclosporina. O transplante de órgãos é uma alternativa viável para doentes com Sarcoidose cardíaca, hepática ou pulmonar. Muitas vezes há recorrência dos granulomas nos órgãos transplantados, no entanto esta pode evitar-se com altas doses de fármacos imunossupressores. (2)

O conceito de actividade da doença refere-se à existência de células inflamatórias activadas e de granulomas em formação em oposição à doença inactiva que produziu fibrose e cicatrizes. É diferente de extensão da doença ou de comprometimento funcional.

No seguimento, é essencial verificar se há resposta ao tratamento, o que pode ser feito por: reavaliação dos sintomas clínicos; radiografia torácica; TC; PFR; níveis de ECA; cintigrafia com gálio; LBA. Os doentes necessitam apenas de alguns destes testes. A revisão dos sintomas, as PFR e a radiografia do tórax são suficientes para avaliação da actividade da doença, podendo realizar-se outros testes quando necessário. (2)

## **1.1. OBJECTIVOS**

A Sarcoidose permanece uma das doenças mais desafiadoras em medicina. Pode afectar qualquer sistema de órgãos e apresentar uma grande variedade de sinais e sintomas. Apesar da resolução espontânea da doença ser a regra, 5 a 8% dos doentes vão eventualmente morrer. A principal causa de morte é a insuficiência respiratória. Apesar dos avanços na compreensão da patogénese e tratamento da doença, muitos enigmas permanecem. A procura de um agente etiológico continua. Avanços nas áreas da imunologia e biologia molecular permitiram uma melhor compreensão dos processos de sinalização, activação e migração dos macrófagos e

linfócitos, alargando os conhecimentos sobre a patogénese da doença. Na área do tratamento são necessários mais estudos para que haja consenso na formulação de protocolos que permitirão standardizar o mesmo.

Como principais objectivos desta monografia destaco:

1. Realização uma revisão teórica sobre a Sarcoidose com enfoque nos principais pontos de controvérsia, nomeadamente nas áreas da etiologia, do diagnóstico, do tratamento e do seguimento dos doentes.
2. Proposta de protocolos de diagnóstico, tratamento e seguimento do doente com base nos últimos avanços científicos, podendo por ventura melhorar a abordagem do doente e impulsionar mais estudos sobre a doença.

---

+

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para identificar os estudos publicados sobre a história, epidemiologia, etiopatogenia, patologia, clínica, diagnóstico, evolução e prognóstico, tratamento e seguimento da Sarcoidose, realizou-se uma pesquisa na PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews e através do portal B-on, da Fundação para Computação Científica Nacional. Cruzou-se a palavra “Sarcoidosis” com vários termos, tais como: “historic review”, “epidemiology”, “incidence”, “prevalence”, “clinical presentation”, “diagnosis”, “course and prognosis”, “treatment”, “follow-up”, “guidelines” entre outros.

A pesquisa abrangeu os idiomas Português, Inglês, Francês e Espanhol e incluiu artigos de revisão e artigos científicos originais. Revisões recentes encontradas por esta estratégia foram usadas para procurar artigos adicionais a partir das referências e citações. Cartas ao editor e publicações de fontes não fidedignas não foram incluídas no estudo.

Recolheram-se assim 90 artigos, 71 com texto integral e 19 apenas com resumo, entre 1 de Setembro de 2008 e 15 de Março de 2009. Devido à natureza do trabalho, não foram colocadas restrições na data das publicações. A bibliografia corresponde ao período compreendido entre 1877 e 2009.

Foram ainda objecto de pesquisa alguns livros nas áreas de Medicina Interna e de Pneumologia.



### 3. REVISÃO HISTÓRICA

A Sarcoidose foi descrita pela primeira vez em 1877 pelo médico Inglês, Jonathon Hutchinson, (4) que observou um doente com placas cutâneas púrpura nas mãos e nos pés com dois anos de evolução. Inicialmente considerou estas lesões manifestações de gota. Mais tarde sugeriu que fossem uma forma de doença cutânea. A natureza sistémica desta patologia passou despercebida. (3) O doente faleceu seis anos depois, tendo-se atribuído a sua morte a doença renal ou vesical, no entanto as lesões cutâneas persistiram e aumentaram até esta data. (5)

Ernest Besnier, (6) dermatologista Francês, observou em 1889 um doente com 34 anos que tinha lesões na face e membros superiores de um tipo ‘pouco conhecido e pobremente descrito’. Em 1882 tinha surgido no nariz do doente uma mancha eritematosa localizada e edemaciada que rapidamente se expandiu. Besnier descreveu a erupção da face como uma ‘variedade de lúpus eritematoso na forma de eritema *pérnio*’. No entanto Besnier considerou o lúpus *pérnio* como sendo uma variante de lúpus vulgar (tuberculose cutânea). (5)

Em 1899, o dermatologista Norueguês Caeser Boeck (7) observou lesões cutâneas semelhantes às descritas por Hutchinson e designou-as ‘*sarcoides benignos múltiplos da pele*’; células epitelióides e células gigantes figuravam no seu exame histológico. O termo sarcoide surgiu devido às lesões se assemelharem a um sarcoma, apesar de serem benignas. A doença passou assim a designar-se Sarcoidose. (3) Durante a sua última investigação, em 1916, (8) apercebeu-se que simultaneamente à evolução das lesões cutâneas se estabeleciam alterações crónicas nos pulmões, nos ossos da mão, na conjuntiva, nos gânglios linfáticos, no baço e na mucosa nasal. Foi o primeiro investigador a reconhecer o carácter generalizado da doença. (5)

O envolvimento de órgãos internos foi também percebido por Kurnitsky e Bittorf, (9) que descreveram o caso dum soldado de 27 anos com múltiplos nódulos cutâneos e

subcutâneos, confirmação histológica de sarcoides de Boeck nas lesões, aumento dos gânglios hilares e infiltrados pulmonares na radiografia do tórax. (3)

Jorgen Schaumman, (10) dermatologista Sueco descreveu doentes com envolvimento multiorgânico (pulmão, osso, amígdalas, baço e fígado). Num artigo em 1919 sugeriu que manifestações, antes atribuídas a doenças distintas, podiam representar uma doença sistémica a qual designou de '*Linfogranulomatose Benigna*'. (3) Acentuou que as alterações cutâneas não deveriam ser consideradas características cardinais da doença já que esta pode afectar apenas os gânglios linfáticos e os órgãos internos sem provocar alterações cutâneas, enfatizando assim o carácter generalizado da doença. (5) Este e muitos outros investigadores acreditaram que a Sarcoidose representava uma variante da tuberculose. (3)

Associação entre Sarcoidose e hipercalcemia/hipercalciúria foi inicialmente observada em 1939.

Em 1941, Ansgar Kveim, (11) um dermatologista Norueguês, verificou que a inoculação intradérmica de tecido de gânglios linfáticos com granulomas sarcoides em doentes com Sarcoidose provocava uma erupção papular. Concluiu que as pápulas eram causadas por um agente desconhecido distinto daquele que causa a tuberculose. Louis Siltzbach (12) criou um teste semelhante usando uma suspensão esplénica, provou a sua especificidade e organizou um estudo internacional. Foi designado teste de Kveim-Siltzbach. (3)

Sven Löfgren (13) reconheceu várias características clínicas da Sarcoidose, incluindo uma síndrome característica da doença aguda em caucasianos, que consiste em eritema nodoso, linfadenopatia hilar bilateral, febre e poli-artrite. Desde então este conjunto de manifestações passou a designar-se Síndrome de Löfgren. (3)

Necropsias e estudos clínicos foram definindo a clínica e a história natural da doença. Em 1951 os corticoesteróides foram pela primeira vez usados no tratamento da Sarcoidose sem

grande sucesso. A interpretação da eficácia foi obscurecida por alta taxa de remissões espontâneas, principalmente em pessoas com doença em fase inicial, com síndrome de Löfgren ou com linfadenopatias hilares bilaterais na radiografia do tórax. (3)

Em 1958, Wurm e alguns colegas (14) propuseram um sistema de estadiamento baseado na radiografia do tórax, que foi adoptado como um guia de prognóstico da doença. Permanece em uso generalizado na clínica actual. Vários ensaios prospectivos, randomizados foram feitos usando esta classificação radiográfica da doença numa tentativa de avaliar o papel e impacto dos corticoesteróides na alteração da evolução da doença. (3)

Na década de 70, a disponibilidade do broncofibroscópio permitiu confirmação do diagnóstico de Sarcoidose com alta sensibilidade e mínima morbilidade. A recolha de células imunes activadas através do LBA durante a realização da broncofibroscopia contribuiu para a compreensão da patogénese da doença. (3)

Em 1963 formou-se o Comité Internacional da Sarcoidose com intuito de fomentar as pesquisas sobre esta doença. Na sétima conferência internacional em Nova York (1975), definiram-se as alterações imunológicas associadas à Sarcoidose e a ECA foi reconhecida como possível marcador da actividade da doença. Os inúmeros estudos realizados até finais dos anos 70 esclareceram os mecanismos patogénicos, bioquímicos e imunológicos em causa. (3)

Nas últimas quatro décadas, centenas de estudos científicos tentaram avaliar os aspectos imunológicos, patogénicos e epidemiológicos da Sarcoidose. Foi fundada a revista *Sarcoidosis* em Milão por Gianfranco Rizzato. Em 1987, no congresso mundial sobre Sarcoidose em Milão, foi formada a WASOG que substituiu o Comité Internacional. Estes acontecimentos forneceram infra-estruturas que permitem a colaboração entre os vários cientistas que se dedicam ao estudo desta doença. (3)

## 4. EPIDEMIOLOGIA

É difícil estimar a verdadeira extensão desta doença na comunidade pois existem muitas descrições/definições de Sarcoidose baseadas em dados de estudos que usaram critérios de diagnóstico não standardizados. Para além disso a apresentação clínica da doença é muito variável existindo uma elevada percentagem de doentes que nunca desenvolverão manifestações clínicas; os estudos usam diferentes métodos de detecção de casos resultando num possível viés de selecção; e não existem testes de diagnóstico definitivo podendo ocorrer diagnóstico errado de Sarcoidose ou o não reconhecimento da doença em muitos casos. (15)

### 4.1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A Sarcoidose afecta pessoas em todo o mundo independentemente do sexo, da raça e da idade, apesar da incidência variar dramaticamente com estes factores.

Num estudo realizado em Rochester (Minnesota, EUA) entre 1935-1984 verificou-se elevada ocorrência de Sarcoidose assintomática em imigrantes e profissionais de saúde, no entanto pensa-se que esta observação possa dever-se à realização mais frequente de radiografia torácica ou à maior acessibilidade à mesma nestes subgrupos populacionais. (16)

Existem diferentes métodos que permitem estudar a prevalência de Sarcoidose. O **rastreio em massa com radiografia torácica** foi um dos primeiros métodos usados, já que 90% dos casos detectados clinicamente tinham alterações radiográficas. Nestes estudos a prevalência de Sarcoidose variou de 0,2/100 000 habitantes em Portugal até 64/100 000 habitantes na Suécia. Outro possível método é o uso de **registos ou bases de dados nacionais** para identificar os casos de Sarcoidose. Também se pode recorrer ao uso de um **questionário estandardizado**, com critérios de diagnóstico específicos, que é enviado para todos os pneumologistas do respectivo país. O uso de **registos de autópsias** de uma determinada população é outro método para aferir a prevalência da Sarcoidose. (15)

Na Europa a doença afecta principalmente a raça caucasiana e é mais comum nos ocidentais. A Escandinávia tem as taxas de incidência mais elevadas (64/100 000 habitantes por ano), pensa-se no entanto que este valor pode estar sobrestimado devido às altas concentrações de berílio nesta área. Na Polónia a incidência não ultrapassa 3/100 000 habitantes.

Nos EUA a incidência é de 5.9/100 000 habitantes por ano nos homens e 6.3/100 000 habitantes por ano nas mulheres. A prevalência varia entre 1 a 40/100 000 habitantes e ao contrário dos outros locais, existe uma predilecção da doença por jovens de raça negra o que pode reflectir uma exposição ambiental comum, uma susceptibilidade genética ou a combinação das duas hipóteses. (17)

A doença é rara nos Esquimós, no Sudoeste Asiático, na Nova Zelândia e nas populações nativas do Canadá. Em Portugal também é rara tendo uma prevalência de 0.2/100 000 habitantes. (18) No entanto na região abrangida pelo Centro Hospitalar Cova da Beira, que serve 100 000 habitantes residentes nos concelhos de Belmonte, Fundão, Covilhã e Penamacor, a prevalência é de 34/100 000 habitantes. A incidência na mesma região foi de 6,6/100 000 habitantes no ano de 2008.

Assim a prevalência absoluta apresentada por Hosoda et al poderá estar subestimado devido à elevada prevalência de outras doenças granulomatosas tais como a tuberculose, as infecções fúngicas e a doença de Hansen o que torna o reconhecimento e diagnóstico de Sarcoidose mais difícil. (3) Ou existem diferenças epidemiológicas regionais muito acentuadas neste país. Os dados são insuficientes para retirar conclusões.

A verdadeira incidência de Sarcoidose é difícil de calcular em qualquer comunidade por várias razões: um número desconhecido de casos não é diagnosticado devido a uma apresentação assintomática ou a sintomatologia discreta; os doentes podem recorrer

inicialmente a diferentes especialidades e muitas vezes não existe centralização dos registos; o tamanho da população abrangida por cada unidade hospitalar nem sempre pode ser estimado; e por último qualquer que seja a definição de Sarcoidose usada no estudo, em termos práticos é difícil aplicá-la nas formas de doença menos severa. (19)

Com intuito de minimizar algumas destas dificuldades realizou-se um estudo na ilha de Man que apresenta fronteiras bem definidas e uma população residente relativamente estável de cerca de 60 000 pessoas (dado fornecido por censos regulares). Existe um serviço de saúde organizado e centralizado, com um hospital central e um sistema de registos médicos unificado. O estudo realizou-se entre 1977 e 1983. Foram feitos esforços no sentido de identificar todos os casos, incluindo aqueles com sintomatologia discreta. A incidência média foi de 14,7/100 000 habitantes por ano. No entanto a incidência anual nos 15 anos anteriores foi de 3,5/100 000 (incidência semelhante à reportada no Reino Unido). A diferença de incidências atribuiu-se ao aumento da detecção de casos durante o período do estudo por maior sensibilização para este diagnóstico. Estes achados sugerem que grande número de casos de Sarcoidose, na população geral, não fica registado ou não chega a ser diagnosticado. (19)

## **4.2. INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO**

Num estudo realizado por Byg *et al*, na Dinamarca, verificou-se um pico de incidência nos homens entre 30 e 34 anos, de 14,8/100 000 habitantes por ano. Nas mulheres existem dois picos de incidência, entre 25 e 29 anos (10,5/100 000 habitantes por ano) e entre 65 e 69 anos de idade (11/100 000 habitantes por ano). A mediana das idades nos homens é de 38 anos e nas mulheres 45 anos. (20)

A doença é mais comum em adultos com idade inferior a 40 anos. A maioria dos estudos sugere uma taxa de incidência da doença ligeiramente superior em mulheres.

Num estudo sobre a etiologia da Sarcoidose verificou-se que as mulheres têm mais probabilidade de apresentar eritema nodoso e acometimento ocular ou neurológico. Os homens têm mais comumente hipercalcemia. Concluiu-se ainda que a apresentação inicial da doença depende do sexo, da raça e da idade. (21)

A Sarcoidose é pouco comum nas crianças. Realizou-se um estudo na Dinamarca que concluiu que a incidência era de 0,06 em crianças com menos de quatro anos. A incidência aumenta com a idade sendo de 1,02 em crianças com 14 a 15 anos. Febre, perda de peso, dor abdominal, sintomas respiratórios, linfadenopatia e sintomas do SNC são comuns nesta faixa etária. Verificou-se que 31% das crianças apresentavam eritema nodoso, 12,5% lesões cutâneas, 25% uveíte/iridociclite e 4,2% artrite. Em idades inferiores a cinco anos a doença é caracterizada por envolvimento cutâneo, ocular e das articulações e o prognóstico é reservado. Nas crianças mais velhas predomina o acometimento pulmonar, ocular e dos gânglios linfáticos e o prognóstico assemelha-se ao dos adultos jovens. (22)

### **4.3. PROGNÓSTICO E RISCO DE MORTE**

A Sarcoidose é uma doença benigna. Existe grande heterogeneidade na apresentação e severidade da doença em diferentes grupos raciais e étnicos.

Vários estudos sugerem que a Sarcoidose na raça negra é mais severa, enquanto os caucasianos apresentam, mais comumente, doença assintomática. As manifestações extra-torácicas são mais comuns em certas populações. A uveíte crónica é mais comum nos Afro-Americanos, o lúpus *pérnio* nos Porto Riquenhos e o eritema nodoso nos Europeus, sendo pouco comum nos Japoneses e em indivíduos de raça negra. (3) Uma importante percentagem de doentes não apresenta manifestações clínicas da Sarcoidose e cerca de 30% entra em remissão espontânea. A evolução para cronicidade ocorre em 10 a 30% dos doentes e pode causar alterações significativas da função pulmonar. As taxas de mortalidade são de 1 a 6% e a

principal causa de morte é a insuficiência respiratória. Alterações radiográficas sugestivas de fibrose e capacidade vital inferior a 1,5L são sinais de mau prognóstico. Os doentes com Sarcoidose avançada à espera de transplante pulmonar têm taxa de mortalidade elevada e a média de sobrevivência é de dois anos. (15)

Os diferentes tipos de evolução clínica da doença podem representar reacções a diferentes factores desencadeantes ou então a Sarcoidose é uma síndrome que abrange um espectro de doenças com diferentes etiologias. (17)

#### **4.4. FACTORES DE RISCO OCUPACIONAIS E AMBIENTAIS**

Em 1940 foram diagnosticados vários casos de Sarcoidose em mulheres que trabalhavam na indústria das lâmpadas fluorescentes em Salem (Massachussets). Surgiu então a hipótese de que a exposição ao berílio seria uma possível causa de “Sarcoide de Salem”. No entanto, hoje em dia a beriliose crónica é considerada um diagnóstico distinto que requer testes imunológicos específicos. Conclui-se assim que a exposição a metais, poeiras, fumos e antigénios orgânicos pode causar doenças granulomatosas difíceis de distinguir clinicamente da Sarcoidose o que revela a importância de uma pesquisa cuidada de exposições ocupacionais e ambientais quando se faz a história clínica destes doentes. (3)

Uma investigação epidemiológica realizada na ilha de Man em 1987 encontrou associação temporo-espacial de casos de Sarcoidose. Neste estudo 39,6% dos casos de Sarcoidose relataram contacto anterior com pessoas com Sarcoidose comparativamente com apenas 1 a 2% dos controlos. Estes contactos englobavam membros do mesmo agregado familiar, colegas de trabalho ou amigos próximos. Um possível viés poderá ter sido introduzido já que os doentes estão mais conscientes da doença e têm maior probabilidade de se lembrar de contactos prévios do que os controlos. No entanto nunca se provou que a Sarcoidose é uma doença transmissível por exposições ambientais ou infecciosas partilhadas. (19)

Alguns estudos observaram aglomerados de casos de Sarcoidose no Inverno e início da Primavera. Existem picos de incidência de Março a Maio em Londres, de Março a Abril em Atenas, de Janeiro a Junho na Finlândia e entre Maio e Agosto no Japão. (15)

Em 1940 um aumento da prevalência da doença nalgumas zonas rurais dos EUA levou à realização de estudos que analisaram potenciais factores etiológicos tais como: a meteorologia, o solo, o berílio (areia), as plantas, os pinheiros, os pólenes, a proximidade a florestas, o abastecimento de água, a utilização de lenha, actividades como cortar lenha e o contacto com animais de quinta ou de estimação. No entanto, nenhum estudo provou estas hipóteses. (15)

É também intrigante a existência de relação inversa entre o consumo de tabaco e o diagnóstico de Sarcoidose. Sabe-se que as propriedades imunossupressoras dos cigarros e os seus efeitos na imunidade inata e adaptativa podem ter efeitos benéficos em doenças inflamatórias tal como a Sarcoidose. Verificou-se que os fumadores têm uma resposta diminuída aos antigénios indutores de hipersensibilidade. Parece assim que fumar tem um efeito protector/inibidor no desenvolvimento de inflamação granulomatosa. Esta informação não foi reconhecida pela comunidade médica porque estes estudos epidemiológicos são apenas associativos e não indicam uma ligação causal definitiva entre fumar e a diminuição do risco de doença; não sugerem nenhum potencial mecanismo pelo qual fumar pode inibir o desenvolvimento da doença; e por último, ainda que fumar reduzisse o risco de doenças granulomatosas isso não compensaria de forma alguma os seus efeitos prejudiciais, principalmente a nível cardiovascular. (23) Outros estudos mostraram que doentes com Sarcoidose têm menos probabilidade de fumar quando comparados com os controlos ou com a população em geral, no entanto este achado pode ser apenas um epifenómeno resultante do aparecimento de sintomas respiratórios da doença.

Estudos mais recentes verificaram que o cigarro e os seus componentes afectam os constituintes celulares no fluído bronco-alveolar levando ao aumento do número relativo de macrófagos e à diminuição do número de linfócitos e de células dendríticas. Há diminuição da fagocitose e da *clearance* de antígenos pelos macrófagos e os linfócitos T sofrem alterações na sinalização e proliferação mediada por antígeno o que indica comprometimento da imunidade mediada por células. Provaram também que a nicotina altera o padrão de produção de citocinas. Pensa-se que o balanço das citocinas  $Th_1/Th_2$  é crucial para o desenvolvimento de doenças granulomatosas pulmonares e reflecte outro potencial efeito imunomodulador da nicotina. Ficaram, no entanto, por explicar os mecanismos específicos dos efeitos imunossupressores do cigarro e não se sabe se a nicotina é o único elemento do cigarro que reduz o risco de doença. Outra hipótese colocada é a de que ser fumador pode dificultar o diagnóstico. Estudos sugerem que os fumadores podem ter um início insidioso, mas uma evolução progressiva da doença. Com os dados actuais não se pode concluir que o cigarro não vai ter efeito deletério na severidade e prognóstico da doença apesar de inibir o desenvolvimento da mesma. (23)

Realizou-se um estudo com o objectivo de documentar associação entre exposições ambientais ou ocupacionais com a Sarcoidose. Aplicou-se um questionário com o objectivo de documentar exposições ocupacionais e não ocupacionais em doentes com Sarcoidose. Observou-se associação entre a Sarcoidose e ocupações ou exposições ambientais específicas, tais como trabalhar na agricultura, uso de insecticidas no trabalho e exposição a bio-aérossóis microbianos. No entanto, o estudo não identificou uma etiologia única ou predominante. (24)

Encontraram-se aglomerados de Sarcoidose em grupos ocupacionais, com hipotéticas exposições infecciosas ou tóxicas partilhadas, tais como nos profissionais de saúde, nos militares da marinha americana que trabalham em porta-aviões, nos lenhadores, nos carteiros,

nos mecânicos e nos bombeiros. É provável que a incidência mais elevada nestes grupos se deva apenas à realização mais frequente de radiografias torácicas. Achou-se, no entanto, que este argumento pudesse não ser válido para os bombeiros já que estes têm um risco de exposição a tóxicos maior. (15) Assim, realizou-se um programa de vigilância no departamento de bombeiros de Nova York entre 1985 e 1998. Os investigadores encontraram uma incidência anual média de Sarcoidose de 12,9/100 000. Em 1995 adicionou-se ao estudo um grupo controlo composto por trabalhadores da área da saúde em serviços de emergência médica. Verificou-se que a incidência e a prevalência da Sarcoidose eram superiores no grupo dos bombeiros comparativamente ao grupo controlo ou à população em geral. (25)

#### **4.5. AGENTES INFECCIOSOS COMO FACTORES DE RISCO**

A lesão característica da Sarcoidose é o granuloma de células epitelióides, compacto, não caseoso. Distingue-se de um granuloma de causa infecciosa por cultura e estudos microbiológicos. No entanto, agentes infecciosos são apontados como possível causa da doença. (15)

A falha em identificar microorganismos com corantes histológicos ou por cultura é um dos mais importantes argumentos contra um potencial papel dos agentes infecciosos na patogénese da doença. No entanto, existem várias explicações possíveis para este fenómeno: o agente causal pode estar presente em menor quantidade do que a detectável pelo corante; pode ter um padrão de crescimento ultra-lento necessitando períodos de incubação superiores às 6 semanas de espera usuais; as suas necessidades nutricionais podem não ser satisfeitas pelos meios de cultura utilizados nos ensaios; podem ser necessários tecidos animais como meio de cultura para isolamento do organismo; a patogénese da sarcoidose pode reflectir uma resposta imune a um agente infeccioso, independente da replicação activa do mesmo; e por último os agentes infecciosos poderão não ser a causa de todos os casos de Sarcoidose. (26)

Uma forma alternativa para avaliar a presença de microorganismos em tecidos patológicos é a análise por PCR. (26) A micobactéria foi sempre uma das suspeitas e muitos estudos identificaram DNA micobacteriano por PCR nos granulomas. (15) Estudos moleculares com controlos positivos e negativos poderão determinar se a presença de ácidos nucleicos micobacterianos nos granulomas reflecte um potencial papel da bactéria na patogénese da doença, contaminação ou presença comensal da bactéria nos granulomas induzidos por causas infecciosas e não infecciosas. (26)

A *propionibacterium* é também postulada como possível causa de Sarcoidose já que é frequentemente isolada nestes doentes. Um estudo recente verificou que a cultura e a análise por PCR são positivas para esta bactéria em tecido pulmonar e gânglios linfáticos de pessoas com e sem Sarcoidose o que sugere que a *P. acnes* é um organismo comensal comum no tecido pulmonar periférico e nos gânglios linfáticos mediastínicos. (26)

#### **4.6. FACTORES DE RISCO GENÉTICOS**

A existência de predisposição familiar na Sarcoidose foi reconhecida em 1920 quando os primeiros casos de doença aguda, em parentes de doentes com Sarcoidose, foram diagnosticados. Num estudo caso-controlo concluiu-se que existe uma elevação significativa do risco de Sarcoidose entre os parentes em primeiro e segundo grau dos doentes com Sarcoidose quando comparados com os parentes dos controlos. Os irmãos eram os parentes com maior RR, seguidos pelos primos/tios, avós e pais. O RR familiar ajustado por idade, sexo, classe socioeconómica e ambiente partilhado é de 4,7. Os caucasianos têm um RR familiar elevado quando comparados com os Afro-Americanos. Um estudo realizado em 179 famílias Afro-Americanas escolhidas por terem um caso índice de Sarcoidose revelou que os irmãos e os pais dos casos têm um risco 2,5 vezes maior de desenvolver Sarcoidose. (15)

Existem vários casos descritos de aglomerados familiares de Sarcoidose. Nos EUA os aglomerados familiares são mais comuns na raça negra. Na Irlanda há uma prevalência elevada de Sarcoidose verificando-se também alta prevalência na descendência (2,4%). Análises HLA das famílias afectadas sugere que o modo de transmissão do risco de Sarcoidose é poligénico, sendo mais frequente nos genótipos classe I HLA-A1 e B8 e classe II HLA-DR3. É provável que hospedeiros geneticamente predispostos à doença sejam expostos a antigénios que desencadeiam uma resposta celular imune exagerada levando à formação de granulomas. (3)

Foi demonstrado que o *locus* do HLA está intimamente ligado ao gene da resposta imune. Indivíduos com uma resposta imunológica alterada têm risco aumentado de infecção viral e a persistência de antigénios virais específicos pode predispor indivíduos susceptíveis a desenvolver a doença. (17)

#### 4.7. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

As alterações imunológicas na Sarcoidose podem ser a causa da doença ou a resposta do doente a um agente exógeno. Existem complexos imunes circulantes na fase de doença activa, tal como outras alterações imunológicas, sugerindo perturbação no reconhecimento de auto-antigénios. Estas alterações incluem aumento do FR, presença de anticorpos contra linfócitos T, aumento dos níveis de ANA e aumento da razão linfócitos T *supressor/helper*. Vários investigadores sugeriram que a Sarcoidose resulta de um defeito do sistema imunorregulador. No entanto, enquanto as doenças auto-imunes estabelecidas causam doença crónica progressiva, muitas vezes levando a morte precoce, a Sarcoidose é muitas vezes uma doença auto-limitada com pouco impacto na esperança de vida. Independentemente de serem a causa ou o efeito, as alterações imunológicas cessam após a cura, definida por critérios clínicos e radiológicos. (17)

## 5. ETIOPATOGENIA

### 5.1 FACTORES IMUNOLÓGICOS

Pensa-se que alterações imunes podem ter um papel importante na patogénese da Sarcoidose, já que na resposta inflamatória característica da doença há intensa activação de macrófagos e linfócitos Th  $CD4^+$ . O padrão de produção de citocinas no pulmão é consistente com uma resposta a antígenos do tipo Th<sub>1</sub>. (3) As evidências sugerem que a causa da Sarcoidose não é a exposição a um agente específico, mas sim uma resposta imunológica alterada do hospedeiro, a uma ou várias exposições, a agentes inespecíficos. (27)

Estudos revelaram aumento da actividade das células B com hipergamaglobulinemia em pelo menos metade dos doentes, tal como aumento da formação de imuno-complexos inespecíficos. As respostas de hipersensibilidade retardada estão reduzidas na maioria dos doentes pelo que dois terços apresentam anergia cutânea no teste da tuberculina. Surgiu então a teoria de que as alterações imunes são devidas à persistência de antígenos pouco virulentos, não eliminados pelo sistema imune, causando uma resposta crónica mediada pelas células T (subtipo Th<sub>1</sub>), levando à formação de granulomas. Assim, fármacos que aumentam a resposta Th<sub>1</sub>, como o interferão, podem provocar ou agravar a Sarcoidose. (28)

Os macrófagos alveolares são células secretoras versáteis que libertam uma grande variedade de citocinas incluindo TNF, IL-12, IL15 e factores de crescimento. (3) Nos doentes com Sarcoidose pulmonar os macrófagos alveolares têm uma capacidade de apresentação de antígenos aumentada por aumento da expressão do HLA-II, provavelmente induzida por interacção com o antígeno responsável pela Sarcoidose e com o INF- $\gamma$ . Estes macrófagos reconhecem e apresentam os antígenos às células Th<sub>1</sub>  $CD4^+$  que libertam IL-2 e outros factores que recrutam monócitos e macrófagos para os locais de doença activa. A IL-2 aumenta os níveis dos clones de células T e o IFN- $\gamma$  activa macrófagos e promove a sua transformação em células

gigantes, importantes na formação do granuloma. Em suma o processo imunológico responsável pela Sarcoidose inicia-se quando um antígeno é apresentado por um macrófago via HLA-II a um linfócito T, o que induz um padrão de resposta  $Th_1$ . (27)

Existem dois mecanismos que contribuem para o aumento do número de células nos tecidos acometidos pelo processo inflamatório: a **redistribuição celular a partir do sangue periférico para o pulmão**, durante a qual citocinas quimioatrativas (IL-8, IL-15, IL-16 e RANTES) cooperam para aumentar a reserva de células  $CD4^+$  memória na área inflamada e a **proliferação *in situ* mediada por IL-2**, factor de crescimento local de linfócitos T, responsável pela acumulação de células  $Th\ CD4^+$  nos locais de formação de granulomas. As células T de doentes com Sarcoidose activa têm elevados níveis de mRNA e IFN- $\gamma$ , responsáveis pela diferenciação das células  $Th_0$  em células  $Th_1$ . Assim pensa-se que o tipo de resposta celular  $Th_1$  (IL-2, IL-15, IFN- $\gamma$  e TNF- $\beta$ ) está envolvido na resposta granulomatosa. (3)

A reacção de Kveim é uma erupção nodular local várias semanas após uma injeção intradérmica de homogenados de tecido pulmonar ou hepático com Sarcoidose, singénico ou alogénico. A maioria dos doentes com Sarcoidose (80%) desenvolve granulomas bem formados em duas a quatro semanas na área da injeção. Os restantes têm apenas uma reacção de hipersensibilidade retardada. Estudos recentes demonstraram que a reacção de Kveim é caracterizada pelo influxo de células T  $CD4^+$  e histiócitos. O aumento oligoclonal do número de células T é compatível com uma resposta imune antígeno-específica. (29)

Descobriu-se que a IL-18 tem um papel importante na resposta  $Th_1$ , pois em sinergia com a IL-12 aumenta a produção de INF- $\gamma$ . A IL-18 é uma citocina proveniente, principalmente, dos monócitos/macrófagos, também é expressa nas células dendríticas, nas células de Kupffer, nos queratinócitos, nos fibroblastos sinoviais, nas células epiteliais e nos osteoblastos. Verificou-se a existência de níveis elevados de IL-18 e do seu receptor nos pulmões dos doentes

com Sarcoidose. Mutações nas regiões reguladoras do gene desta citocina estão associadas com susceptibilidade a várias doenças imunes complexas, tais como a diabetes e a AR. Realizou-se um estudo sobre a regulação da IL-18 na Sarcoidose, onde se concluiu que as endotoxinas bacterianas têm um papel importante na sua regulação podendo assim contribuir para a patogénese da doença. (30)

Em suma para o desenvolvimento de Sarcoidose é necessária exposição a um antígeno; imunidade celular adquirida contra o antígeno, mediada por APCs e linfócitos T antígeno-específicos; e aparecimento de células imunes efectoras que promovem uma resposta inflamatória inespecífica. (27)

Nenhum estudo demonstrou como é que a persistência da doença resulta em alterações teciduais pulmonares e fibrose. Uma teoria é oferecida pelo modelo experimental do *Schistosoma mansoni* que sugere que com a persistência da doença há mudança no padrão de secreção de citocinas do fenótipo Th1 para Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-10). Neste modelo, isto resulta numa resposta fibroproliferativa com evolução subsequente para fibrose pulmonar. São necessários estudos sobre os padrões de secreção Th1/Th2 durante as várias fases do processo inflamatório. (3)

## 5.2 FACTORES AMBIENTAIS

Em 1969, Mitchell e Rees (31) sugeriram a existência de um agente transmissível como causa de Sarcoidose. Desde então evidências, tais como diagnóstico de Sarcoidose em doentes transplantados com órgãos de dadores com esse diagnóstico, apoiaram esta teoria. Os agentes infecciosos que poderão estar implicados são o *Mycobacterium tuberculosis*, o *Mycoplasma* spp, a *Corynebacteria* spp, as Espiroquetas, as Micobacterias atípicas, o *Propionibacterium acnes*, a *Burrelia burgdorferi*, o Vírus Herpes Simplex, o Vírus da Hepatite C, o Vírus Epstein-Barr, o Citomegalovirus, o Coxsackievirus, o Vírus da Rubéola, o *Histoplasma* spp, o

*Cryptococcus* spp, o *Coccidioides* e o *Sporothrix*. Os agentes ambientais não infecciosos, tais como os metais (zircónio, alumínio, berílio), os pó orgânicos (pólen) e os pó inorgânicos (talco), também podem desencadear uma resposta granulomatosa similar à da Sarcoidose. Assim o diagnóstico de Sarcoidose depende de um inquérito pormenorizado no que diz respeito a potenciais exposições a antigénios orgânicos e inorgânicos. (3)

Estudos epidemiológicos que documentaram agregação temporo-espacial e familiar da Sarcoidose levantaram a possibilidade da existência de exposição ambiental partilhada ou de um agente transmissível. Ambientes que servem de reservatórios e podem amplificar e disseminar os bio-aerossóis das bactérias (antigénios e endotoxinas) e dos fungos (micotoxinas) foram ligados a epidemias de doenças granulomatosas. Várias ocupações podem estar associadas à Sarcoidose: bombeiros, profissionais de saúde, militares e trabalhadores na indústria da carne. (24)

Drake *et al* demonstrou a existência de proteínas micobacterianas em muitos doentes com Sarcoidose, enquanto nos controlos verificou a quase inexistência das mesmas proteínas. (26) Outros estudos confirmaram a existência de respostas imune humoral a antigénios micobacterianos em doentes com Sarcoidose.

Existem vários estudos que utilizaram diferentes técnicas de detecção de anticorpos micobacterianos em doentes com Sarcoidose. Verificou-se a presença destes anticorpos no soro de 50 a 80% dos casos, enquanto poucos controlos tinham anticorpos detectáveis. No entanto, na ausência de padrões específicos é difícil interpretar este tipo de dados porque os doentes com Sarcoidose podem exibir um aumento generalizado da síntese de imunoglobulinas policlonais, resultando em níveis aumentados de anticorpos contra antigénios relativamente comuns. (3)

Num estudo que utilizou biópsias de gânglios linfáticos de doentes com Sarcoidose verificou-se que apesar da *Mycobacterium tuberculosis* poder participar na patogénese da doença, é mais provável que a propionibactéria seja a causa da inflamação, porque o número total de genomas desta bactéria encontrados nas amostras estudadas foi muito superior ao número de genomas de micobactéria. É possível que os poucos genomas micobacterianos encontrados possam ter tido origem na vacina contra a tuberculose ou numa infecção latente de tuberculose. (32)

Apesar da evolução dos métodos de pesquisa molecular, as dúvidas sobre etiologia infecciosa permanecem. Mangiapan e Hance (33) fizeram uma revisão das vantagens e lacunas destas técnicas. Concluíram que se deve fazer uma interpretação cuidadosa tanto dos achados positivos assim como dos negativos. A dificuldade em identificar material micobacteriano pode dever-se à utilização de métodos pouco sensíveis, enquanto os resultados positivos podem dever-se a contaminação da amostra. É importante que haja amostras controlo suficientes para avaliar a frequência de falsos positivos. Os dados sugerem que o DNA micobacteriano está presente em pequenas quantidades na maioria das amostras de tecido provenientes de doentes com Sarcoidose. Surgiu então a hipótese de que nalguns doentes, uma infecção micobacteriana desencadeou a doença, enquanto noutros doentes outros antígenos terão sido os responsáveis. (3)

O sistema HLA tem um papel fundamental na resposta imune. Na Sarcoidose as células T CD4<sup>+</sup> acumulam-se nos locais de doença activa onde interagem através dos TCR para os antígenos com as moléculas do sistema HLA das APC. A existência de certos TCR expressados nas células T pulmonares, nalguns casos fortemente associados a determinados haplotipos do sistema HLA, sugere que a Sarcoidose está associada a antígenos nestes doentes. (34)

A maioria dos linfócitos T usa os TCR para reconhecer os péptidos antigénicos no contexto das moléculas do sistema HLA. As várias regiões do TCR são formadas através de rearranjos de segmentos de genes não contíguos da linha germinal. A análise dos TCR em doentes com Sarcoidose revela a existência de células T com um TCR específico, sugerindo um antígeno específico como desencadeante da doença. Esta estratégia de identificação de um antígeno relacionado com a Sarcoidose é limitada porque a duração da doença influencia a especificidade dos TCR ou seja, com a evolução da doença a resposta das células T torna-se mais heterogénea. (3)

### 5.3. FACTORES GENÉTICOS

Reconheceu-se a raça como um importante factor de risco, o que sugere claramente uma predisposição genética no desenvolvimento da Sarcoidose. Num estudo realizado ao longo de cinco anos numa subpopulação dos EUA, verificou-se que a incidência foi mais elevada nas mulheres Afro-Americanas do que nos homens da mesma raça e que os Afro-Americanos têm um risco três a quatro vezes superior que o dos Caucasianos de desenvolver Sarcoidose. Este estudo permitiu ainda concluir que os Afro-Americanos têm uma frequência mais elevada de doença sintomática e extra-torácica e são diagnosticados em idades mais precoces quando comparados com os Caucasianos. (35)

No entanto o argumento mais convincente da existência de mecanismos genéticos na predisposição para esta doença é a existência de aglomerados familiares de Sarcoidose. As alterações genéticas relacionadas com a Sarcoidose podem residir em *loci* de genes que influenciam as funções das células T, a regulação do reconhecimento de antígenos e o processamento ou a regulação da deposição de matriz, o que pode favorecer a formação de granulomas e fibrose progressiva. (3) Realizou-se um estudo caso-controlo sobre a agregação familiar na Sarcoidose. A população estudada consistiu em 10862 parentes em primeiro grau

(pais, irmãos e filhos) e 17047 parentes em segundo grau (tios e avós) identificados a partir de 706 casos índice de Sarcoidose que foram pareados com controlos. Neste estudo a frequência de eventos nos familiares foi baixa (1%), no entanto a probabilidade dos parentes em primeiro ou segundo grau com diagnóstico de Sarcoidose estarem relacionados com um caso era 4,6 vezes superior do que estarem relacionados com um controlo. Considerou-se no entanto, que não é necessário aumentar a vigilância dos familiares dos doentes com Sarcoidose dada a pequena percentagem que eventualmente desenvolverá a doença. (35)

É também provável que os factores genéticos influenciem a forma de apresentação e de evolução da doença, assim como o seu prognóstico. Investigou-se a relação entre a Sarcoidose e os fenótipos HLA e verificou-se associação entre certas manifestações da doença e os fenótipos HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3. (3) Noutro estudo verificou-se que no grupo de doentes não crónicos (recuperaram em menos de dois anos), 65% dos doentes eram DR17 positivos. Os doentes que evoluíram para a cronicidade (doença activa durante mais de dois anos), tinham frequências elevadas de alelos DR14 e DR15. Entre os que ainda tinham doença activa aos cinco anos 9% eram DR17 positivos, 18% DR14 positivos e 66% DR15 positivos. De todos os doentes DR17 positivos 76% recuperaram em dois anos. Conclui-se assim que existe relação entre um bom prognóstico e o fenótipo HLA-DR17, enquanto os haplotipos DR15 e DR16 indicam uma evolução da doença mais arrastada. (34)

Sabe-se que os níveis séricos de ECA estão elevados na Sarcoidose e que esta enzima é um marcador bioquímico da actividade da doença. No entanto os seus níveis sanguíneos são influenciados pelo polimorfismo I(nserção)/D(eleção) do gene da ECA, estando o homozigotismo para o alelo D associado a níveis mais elevados de ECA. Surgiu então a hipótese do gene da ECA estar implicado na etiologia da Sarcoidose. Num estudo realizado com o intuito de avaliar uma possível associação entre o polimorfismo do gene e a susceptibilidade à doença

verificou-se um aumento estatisticamente significativo da frequência de genótipos homozigóticos DD relativamente a homozigóticos II e heterozigóticos ID em doentes com Sarcoidose. Estudos anteriores tinham demonstrado a existência de maior frequência do alelo D nos Caucasianos com a doença. A população Japonesa tem uma frequência aumentada do alelo I quando comparada à Caucasiana o que está de acordo com os dados epidemiológicos já conhecidos sobre as taxas de prevalência de Sarcoidose mais elevada nos Caucasianos do que nos Japoneses. (36) Noutro estudo feito por Maliarik et al encontrou-se associação entre a susceptibilidade para Sarcoidose dos Afro-Americanos e o homozigotismo para o alelo D, principalmente se forem considerados apenas aqueles com história familiar positiva. (37)

#### 5.4. FACTORES METABÓLICOS

A homeostasia normal do cálcio depende do equilíbrio entre a absorção gastrointestinal, o *turnover* ósseo, a excreção renal e a ligação a proteínas. Este sistema é regulado principalmente pela PTH e pela calcitonina. Na Sarcoidose há alterações nas vias hormonais e celulares o que causa hipercalcemia, hipercalciúria e nefrolitíase.

A hipervitaminose D é característica da Sarcoidose e é responsável pelos principais sintomas neurais associados à doença tais como fadiga, irritabilidade, pânico, depressão e alterações do sono. Suspeitou-se da existência de uma fonte extra-renal de vitamina D quando se detectaram níveis elevados de calcitriol num doente anéfrico com Sarcoidose. Em 1983 demonstrou-se que os macrófagos alveolares que contêm a 1- $\alpha$  hidroxilase, que transforma a forma inactiva 25(OH)D na forma activa 1,25(OH) $_2$ D, são a causa da hipervitaminose. A inexistência de mecanismos de regulação, como a inibição da 1- $\alpha$  hidroxilase em resposta a altos níveis de calcitriol e a diminuição da 25(OH)D24-hidroxilase, que converte a vitamina D numa forma inactiva, leva a alterações na produção de calcitriol pelos macrófagos. (38)

O calcitriol tem propriedades imunorreguladoras, pois é responsável pela diferenciação das células tronco hematopoiéticas em monócitos e pela transformação destes em macrófagos e células gigantes características do granuloma da Sarcoidose. Sem esta hormona não se formariam os granulomas. (39) Os seus níveis elevados na Sarcoidose podem representar uma resposta adaptativa. Receptores de alta afinidade para o calcitriol estão presentes nas células dendríticas, linfócitos e macrófagos. O calcitriol diminui a actividade e proliferação dos linfócitos provavelmente através da inibição de IL-2 e IFN- $\gamma$  o que pode ser uma tentativa de reduzir a actividade das células T nos locais da inflamação. (38)

A PTH e a CASR dos túbulos renais são responsáveis por manter a homeostasia do cálcio, a 1,25-(OH) $_2$ D afecta estes processos mas não é primariamente responsável pela hipercalcúria e hipercalcemia. A maioria dos doentes possui altos níveis sanguíneos de 1,25-(OH) $_2$ D, mas apenas uma pequena fracção desenvolve hipercalcemia. Se os níveis ultrapassarem os 42 pg/mL há estimulação dos osteoclastos, o que causa reabsorção óssea, o cálcio volta para a corrente sanguínea ocorrendo assim osteoporose e deposição de cálcio nos tecidos moles incluindo pulmões, mamas e rins podendo ocorrer nefrolitíase. (39)

A libertação de PTH é inibida por elevados níveis de calcitriol, o que explica a supressão de PTH presente na Sarcoidose. Em 1987 foi identificada uma nova proteína com propriedades semelhantes à PTH, designada PTHrP, que participa na diferenciação celular e no metabolismo do cálcio na Sarcoidose. Em 1998, Zeimer (40) observou níveis elevados de PTHrP em dois doentes com hipercalcemia e Sarcoidose. A expressão do gene da PTHrP é regulada pelo TNF- $\alpha$  e IL-6, duas citocinas que estão aumentadas na Sarcoidose. É possível que estas citocinas produzidos pelos macrófagos, aumentem a produção de PTHrP aumentando a síntese de calcitriol na Sarcoidose. (38)

## 6. PATOLOGIA

O granuloma não caseoso é a lesão característica da Sarcoidose e é constituído por fagócitos mononucleares altamente diferenciados (células epitelioides e células gigantes) e linfócitos. A porção central do granuloma consiste predominantemente em linfócitos CD4<sup>+</sup>, enquanto linfócitos CD8<sup>+</sup> estão presentes na zona periférica. É uma estrutura avascular que depende da difusão de fluidos a partir dos vasos na sua periferia para se manter íntegro. Os granulomas da Sarcoidose podem resolver espontaneamente ou evoluir para fibrose. Os órgãos onde mais comumente se encontram granulomas são, por ordem de frequência, os gânglios linfáticos (principalmente intra-torácicos), os pulmões, o fígado, o baço e a pele. (3)

Na maioria dos trabalhos sobre Sarcoidose não se dá muita atenção à fase inicial de desenvolvimento dos granulomas. Muitos autores como Pautrier, Ricker e Clark (41) acreditavam que os agregados de células epiteliais eram a primeira lesão reconhecível. Uma fase mais precoce caracterizada por reacção inflamatória perivascular foi reconhecida por Kissmeyer (42) e descrita na pele por Kyrle (43) e no coração por Johnson. (44)

Realizou-se um estudo com o intuito de descobrir qual o significado da formação de granulomas na história natural da doença e de perceber se os agregados representam um amontoado de células já existentes ou resultam de divisões celulares e se a acumulação de células epitelioides representa uma reacção progressiva a um corpo estranho ou se surge na sequência de um processo exsudativo agudo. Foram utilizados para o estudo registos de necropsias de doentes com Sarcoidose. (45)

Foi possível então descrever o ciclo de vida do granuloma. A **lesão granulomatosa madura** é grosseiramente esférica e as células epitelioides fusiformes estão muitas vezes agregadas umas às outras por pressão. O granuloma contém fibras de reticulina que foram muitas vezes assumidas como 'inclusões' representativas das fibras do estroma original do

tecido envolvente. No entanto hoje em dia acredita-se que estas fibras são produzidas pelas células epitelióides num estadio precoce de desenvolvimento do granuloma. O estroma do tecido circundante é empurrado para a periferia do granuloma como uma cápsula de compressão concêntrica, que mais tarde se torna espessada e hialina quando ocorre fibrose da lesão. A aglomeração das células por pressão e a formação da cápsula de compressão são dados a favor da formação local do granuloma por proliferação celular. No entanto, como as células epitelióides completamente formadas coram intensamente com a eosina e a hematoxilina nunca se observaram figuras mitóticas indiscutíveis. A divisão nuclear amitótica numa célula epitelióide madura parece resultar na formação de células multinucleadas. Assim parece que o aglomerado se forma inicialmente por divisão de uma célula-mãe de células epitelióides ou de um tipo celular intermédio. (45)

Na fase precoce da formação do granuloma também existem evidências que apoiam a teoria da proliferação celular. Os **granulomas imaturos** são constituídos por células pleomórficas e hipercromáticas. Para além de algumas células epitelióides completamente formadas com núcleo pálido, encontram-se numerosas células mais pequenas, normalmente fusiformes com núcleo mais escuro e com escasso citoplasma eosinofílico. São também visíveis células mononucleares abundantes. Células multinucleadas já estão em formação mas ainda têm apenas dois a três núcleos. A disposição das células é confusa inicialmente. A cápsula de compressão ainda não está formada. Existem infiltrados de células mononucleares numa área mais ampla do que aquela ocupada pelo granuloma. Este fenómeno é mais evidente no tecido pulmonar onde o granuloma precoce, muitas vezes intersticial ou intra-alveolar, é rodeado por uma mancha de linfócitos e monócitos que se vai desvanecendo gradualmente ao longo do parênquima envolvente. Quanto mais imaturo o granuloma, mais ampla é a infiltração celular. Pelo contrário, quando as lesões se tornam maduras a infiltração desaparece. As infiltrações

mononucleares que normalmente se acompanham de destruição do parênquima, podem também encontrar-se no fígado, nas parótidas, no coração e no SNC. Esta inflamação difusa pode deixar como sequela uma quantidade variável de fibrose. Apesar de se terem encontrado granulomas em fase proliferativa no baço, nos gânglios linfáticos e na medula óssea a infiltração celular mononuclear nestes órgãos não ocorre ou é de difícil reconhecimento. (45)

Conclui-se assim que a Sarcoidose progride ao longo de três estadios: inflamação difusa, proliferação celular que leva à formação de células epitelioides e hipertrofia das células epitelioides formando-se agregados celulares localizados. (45)

As alterações retrocessivas observadas nas lesões podem ser divididas em degeneração activa; atrofia simples e fibrose. Na **degeneração activa** ocorrem vários tipos de degeneração celular para além da atrofia simples, tais como lise, fragmentação e necrose. Na maioria das vezes, quando as alterações degenerativas estão a decorrer, as células na sua periferia mostram sinais de actividade aumentada, com irregularidade dos seus limites e do núcleo, hipercromatismo e presença de pequenas células multinucleadas. (45)

O desenvolvimento de atrofia lenta ou degeneração mais activa das lesões parece não se relacionar com alterações do sistema vascular local. Em vez disso acredita-se que estas diferenças denunciam graus de actividade diferentes do agente causal. Existem evidências clínicas de que as lesões oculares e cutâneas podem sofrer atrofia e absorção sem fibrose, sendo provável que o mesmo possa acontecer noutras localizações. (45)

No entanto, a classificação histológica das lesões (precoces, maduras ou retrocessivas) só por si, não permite determinar em que fase da evolução clínica se encontra a doença já que diferentes órgãos contêm lesões em diferentes estadios histológicos, o que está de acordo com as evidências de que a Sarcoidose é uma doença com fases de actividade recorrentes. (45)

Para fins de comparação/dedução um breve resumo sobre formação de outros tipos de granulomas pode ajudar. Uma reacção granulomatosa é uma resposta a um agente exterior ou produzido por modificação de uma estrutura do corpo humano. Os agentes exógenos podem ser divididos nos que não têm capacidade de auto-proliferar e nos que têm.

Um bom exemplo de agente exógeno sem capacidade de auto-proliferar é o dióxido de silicone, substância pouco solúvel mas muito activa que entra no corpo através dos pulmões. A resposta granulomatosa é encontrada ao longo do trajecto de migração dos monócitos que fagocitam as partículas de sílica. No entanto, apesar de se encontrarem monócitos com dióxido de silicone em qualquer parte do corpo, pois podem migrar através das paredes das veias pulmonares e entrar na corrente sanguínea, os granulomas são mais frequentes nos pulmões e locais adjacentes pois só se formam a partir de uma determinada concentração desta substância. No fígado, baço e medula óssea onde a sílica proveniente da corrente sanguínea é filtrada e concentrada também se podem formar nódulos silicóticos. (45)

Um importante exemplo de agente exógeno capaz de proliferar é o *Mycobacterium tuberculosis*. Neste caso a localização das lesões não depende apenas da concentração inicial, mas também da capacidade de migração bacteriana, com proliferação em zonas mais periféricas. A porta de entrada é a mesma da sílica, o pulmão. Assim os granulomas desenvolvem-se nos mesmos locais que na silicose e também noutros órgãos que parecem favorecer a proliferação da bactéria tais como sistema génito-urinário e SNC. (45)

Os granulomas podem também desenvolver-se devido a alterações em componentes normais do corpo. Muitas vezes este é um fenómeno localizado, tal como a formação de células gigantes em redor de uma elástica danificada durante uma lesão pulmonar, mas nestes casos a causa costuma ser óbvia. Quando é um fenómeno generalizado e devido a alterações de reacção antigénio-anticorpo, as lesões primárias ocorrem em componentes do sistema vascular

e não em órgãos individuais e a distribuição das lesões é muito ampla, incluindo pele, superfícies serosas, articulações, músculos e vísceras. (45)

É importante perceber qual o significado do infiltrado celular (reação inflamatória). Esta primeira fase, proliferativa, está presente em todos os locais onde é possível encontrar granulomas, ou seja, nos pulmões, no trajecto de migração dos fagócitos e nos sistemas de filtração do corpo (gânglios linfáticos, fígado, baço e medula óssea). Uma interpretação possível para esta sequência de eventos seria a existência de um agente estranho capaz de danificar as células do parênquima pulmonar e induzir fibrose. O agente é removido dos tecidos por fagocitose. No entanto, os fagócitos sofrem, eles próprios, alterações durante este processo reagindo com proliferação e hipertrofia, transformando-se em células epitelióides. A proliferação e aumento de tamanho celular continuam até se atingir estabilidade, que ocorre provavelmente quando o agente estranho está suficientemente diluído, por sucessiva divisão das células epitelióides, deixando de ter capacidade de induzir divisão celular. O granuloma representaria assim a estabilização do processo fagocítico, tendo como objectivo isolar o agente causal da doença. O granuloma desaparece se o agente for dissolvido, neutralizado e removido. (45)

No entanto, o agente pode danificar as células epitelióides causando alterações retrocessivas. Quando as células epitelióides morrem, se a sua localização no granuloma for central podem permanecer *in situ* dando um aspecto de necrose, se a sua localização for periférica, a célula epitelióide é absorvida e o agente estranho é libertado estimulando fibrose periférica, comum nas lesões da Sarcoidose. O agente é recolhido de novo por fagócitos o que leva ao aumento do tamanho do granuloma, podendo ocorrer coalescência de várias lesões.

Quando comparada com os três tipos de formação de granulomas discutidos anteriormente, apercebemo-nos que a reação característica da Sarcoidose é mais complexa do

que a resposta do corpo à sílica. A distribuição precoce das lesões pelo pulmão, fígado, pele, SNC e glândulas salivares sugere agente etiológico infeccioso, no entanto a procura de um microorganismo associado à Sarcoidose foi até agora infrutífera.

## 6.1. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Devido às dúvidas existentes em torno da etiologia da Sarcoidose o diagnóstico é estabelecido quando os achados clínico-radiológicos são apoiados pela evidência histológica de granulomas. No entanto devem realizar-se estudos microbiológicos e hemoculturas, principalmente se o doente tiver febre ou se existem lesões necróticas na biopsia, para diagnóstico diferencial com doença infecciosa. Devem também utilizar-se corantes apropriados para pesquisa de bacilos ácido álcool-resistentes e fungos. (3)

O diagnóstico morfológico de Sarcoidose pulmonar baseia-se em três achados importantes: presença de granulomas bem formados rodeados por linfócitos e fibroblastos, granulomas de distribuição intersticial perilinfática (o que permite que a biopsia transbrônquica seja utilizada como uma ferramenta sensível de diagnóstico) e exclusão de uma causa alternativa (tuberculose, micobacteriose atípica, criptococose, aspergilose, histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, *Pneumocystis carinii*, micoplasma, pneumonite por hipersensibilidade, pneumoconioses (berílio, titânio, alumínio...), reacção a fármacos, granulomatose de Wegener, pneumonia intersticial crónica...). (3)

---

## 7. CLÍNICA

A Sarcoidose é uma doença multiorgânica. A sua apresentação clínica depende de factores epidemiológicos tais como a idade, o sexo, a raça, a etnia, a duração da doença, os órgãos afectados, a extensão da doença e a actividade do processo granulomatoso.

Uma apresentação assintomática, eritema nodoso e hipercalcemia são mais comuns nos Europeus enquanto uma apresentação sintomática e multivisceral é mais frequente nos Afro-Americanos. São comuns os sintomas respiratórios (principalmente a tosse seca presente em 30% dos doentes), localização extra-torácica dos granulomas (nos gânglios linfáticos, nos olhos ou na pele), sintomas constitucionais (fadiga em 27% dos doentes, perda de peso em 28%, febre em 10 a 17% e suores nocturnos) e o eritema nodoso (em 3 a 44% dos doentes). (46) As manifestações constitucionais são mais frequentes nos Afro-Americanos do que nos doentes Caucasianos. A Sarcoidose é uma importante causa de febre de origem desconhecida. (3)

O diagnóstico accidental de Sarcoidose pela radiografia do tórax em doentes assintomáticos é relativamente comum ocorrendo em 8 a 60% dos doentes. (46)

### 7.1. ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃOS/SISTEMAS

Os **Pulmões** estão afectados em mais de 90% dos doentes. A dispneia, a tosse seca e a dor torácica ocorrem num terço dos doentes. A dor torácica é retro-esternal, normalmente descrita como um vago aperto mas às vezes é severa e indistinguível de uma dor de origem cardíaca. (3) Hemoptises e dedos em baqueta de tambor são manifestações raras da doença.

Deve recolher-se uma história, de exposições ambientais e ocupacionais, detalhada para excluir, entre outras coisas, a exposição a berílio ou a fármacos que possam induzir granulomatose. (46)

Geralmente a auscultação pulmonar não tem alterações, no entanto, podem ouvir-se ferveores crepitantes em cerca de 20% dos doentes. A radiografia torácica está alterada em 86 a 92% dos doentes. O estadiamento radiológico da Sarcoidose é baseado na presença de linfadenopatias e infiltrados pulmonares com ou sem fibrose: o **estádio 0** corresponde à inexistência de achados intra-torácicos visíveis; o **estádio I**, que é a forma de apresentação mais comum, corresponde à existência de linfadenopatias hilares bilaterais e paratraqueias sem infiltrados nos campos pulmonares, no entanto é possível encontrar granulomas parenquimatosos nas biopsias do parênquima pulmonar; no **estádio II** existem simultaneamente linfadenopatias hilares bilaterais e infiltrados parenquimatosos; no **estádio III** existem infiltrados sem adenopatias hilares; e o **estádio IV** corresponde a fibrose avançada com imagem radiológica em favos de mel, retracção hilar, bolhas, quistos ou enfisema. (3)

O padrão radiográfico típico dos infiltrados é micro nodular com condensações punctiformes difusas. (46)

Esta classificação radiológica apesar de bastante antiga é ainda hoje importante para avaliar o prognóstico da doença. A probabilidade de cura espontânea depende do estadio radiográfico inicial. Dos doentes no estadio I, 55 a 90% evoluem para cura; no estadio II, 40 a 70% evoluem para cura; no estadio III, 10 a 20% evoluem para cura; e no estadio IV não há evolução para cura. (46)

As PFR normalmente apresentam diminuição dos volumes pulmonares e da DLCO. (46)

Apesar de ser menos comum do que o acometimento do parênquima pulmonar, as vias aéreas (laringe, traqueia e brônquios) podem também ser afectadas, o que tem como possíveis complicações a obstrução das vias aéreas e as bronquiectasias. A hiperreactividade das vias aéreas está presente em cerca de 20% dos doentes. Outras manifestações possíveis, pouco

comuns incluem o derrame pleural, o quilotórax, o pneumotórax, o espessamento e a calcificação pleural, a calcificação dos gânglios linfáticos e a formação de lesões cavitadas. (3)

São encontrados granulomas na biopsia transbrônquica em 57 a 88% dos doentes. Existe linfocitose no fluído do LBA em 90% dos casos. A TC de alta resolução tem uma acuidade diagnóstica superior à radiografia e é característico visualizarem-se micronodulos com distribuição perilinfática, que predominam nas regiões média e superior dos pulmões. (46)

O **Sistema Linfático** é afectado em cerca de um terço dos doentes com Sarcoidose. As regiões ganglionares mais frequentemente envolvidas são a cervical, a axilar, a epitroclear e a inguinal. No pescoço os gânglios do triângulo posterior são mais comumente afectados que os do triângulo anterior. À palpação os gânglios são normalmente discretos, móveis, não dolorosos. Não têm tendência para ulcerar ou fistulizar. A esplenomegalia quando presente é normalmente mínima e silenciosa mas pode causar aumento da pressão sanguínea, anemia, leucopenia e trombocitopenia. (3)

O envolvimento do **Miocárdio** ocorre em cerca de 5% dos doentes e é mais comum na população Japonesa. O acometimento cardíaco na Sarcoidose vai desde a existência de arritmias benignas ou bloqueio de alto grau até à ocorrência de morte súbita. O ECG pode ser normal. A cintigrafia com  $Tl^{201}$  pode revelar defeitos segmentares correspondentes a doença granulomatosa ou a tecido fibroso cicatricial. A angiografia coronária pode ser necessária para excluir doença coronária. A observação de granulomas na biopsia do miocárdio confirma o diagnóstico. No entanto a eficácia deste método é baixa devido à distribuição heterogénea do tecido granulomatoso e não é isento de riscos tendo como possíveis complicações pneumotorax, perfuração do ventrículo direito ou mesmo taquicardia ventricular. Excluindo outras causas, deve assumir-se que um doente com Sarcoidose e alterações a nível cardíaco, nomeadamente, anomalias no ECG ou defeitos de imagem na cintigrafia com  $Tl^{201}$  tem

Sarcoidose cardíaca ainda que a biopsia do miocárdio/endocárdio não prove a existência de granulomas ou não possa ser realizada. (3)

São encontrados granulomas em 50 a 80% das biopsias do **Fígado**, no entanto, este só é palpável em cerca de 20% dos doentes. O envolvimento do fígado pode causar, ainda que raramente, hipertensão portal, insuficiência hepática, colestase intra-hepática crónica ou cirrose. É comum existirem alterações nos testes funcionais hepáticos. Doentes assintomáticos com Sarcoidose limitada ao fígado e alterações ligeiras na função hepática não necessitam tratamento. No entanto, a corticoterapia pode melhorar a insuficiência hepática grave. (3)

Verifica-se envolvimento **Cutâneo** em cerca de 25% dos doentes. O eritema nodoso e o lúpus *pérnio* são dois tipos de lesões cutâneas características da Sarcoidose e facilmente detectáveis. O eritema nodoso, comum na Sarcoidose aguda, é mais frequente em doentes Europeus, Porto Riquenhos, Mexicanos e nas mulheres em idade fértil. É raro nos Japoneses e nos Afro-Americanos. As lesões consistem em nódulos inflamatórios eritematosos e dolorosos na região pré-tibial. A biopsia destas lesões não mostra granulomas. As articulações adjacentes estão normalmente edemaciadas e dolorosas. O eritema nodoso entra quase sempre em remissão em seis a oito semanas. Episódios recorrentes de eritema nodoso são raros. A Síndrome de Löfgren é uma forma benigna da doença e consiste em febre, adenopatias hilares bilaterais, eritema nodoso e artralrias. O lúpus pérnio é característico da Sarcoidose crónica e consiste em placas violáceas localizadas no nariz, nas bochechas, nos lábios e nas orelhas. A mucosa nasal está frequentemente envolvida. Esta lesão é mais comum em mulheres Afro-Americanas. O curso da Sarcoidose em doentes que apresentam lúpus *pérnio* é prolongado, as remissões espontâneas são raras e a doença é normalmente difícil de controlar farmacologicamente. Outras lesões cutâneas vistas na Sarcoidose crónica incluem placas, erupções eritematosas, nódulos subcutâneos, alterações cutâneas em cicatrizes antigas,

alopecia e áreas de hipo/hiperpigmentação. Em regra, lesões cutâneas da Sarcoidose crónica não causam dor ou prurido, nem ulceram. (3) É aconselhado realizar biopsia nas lesões cutâneas, excepto no eritema nodoso. (46)

As lesões **Oculares** ocorrem em 11 a 83% dos doentes. Qualquer estrutura do olho ou da órbita pode ser afectada. A uveíte é a mais comum das lesões oculares presentes na Sarcoidose. A uveíte anterior aguda (hiperemia conjuntival, fotofobia e visão turva) normalmente entra em remissão espontânea ou cura após tratamento local com corticoesteróides. (3) A uveíte crónica ocorre em 28% dos doentes e pode ser responsável pela formação de aderências entre a íris e o cristalino causando glaucoma, cataratas ou cegueira, pode também associar-se a alterações neurológicas. Nódulos macroscópicos na conjuntiva são vistos em cerca de 67% dos casos. (46) Outras lesões oculares possíveis incluem ectasia das glândulas lacrimais, queratoconjuntivite seca, dacriocistite e vasculite da retina. (3)

A **Neurosarcoidose** ocorre em menos de 10% dos doentes. Verifica-se uma predilecção pela base do cérebro. É comum o envolvimento das meninges, dos pares cranianos (principalmente paralisia facial e neuropatia óptica) e dos nervos periféricos e o aparecimento de lesões no hipotálamo e na hipófise. As alterações do SNC tendem a ocorrer na fase inicial da doença e respondem favoravelmente ao tratamento. (3) A expressão clínica é variada: sintomas neuro-endócrinos, sintomas psiquiátricos, convulsões, alterações cognitivas, hidrocefalia e défices neurológicos. (46) O aparecimento de massas que ocupam espaço, neuropatia periférica e envolvimento neuromuscular são mais tardios e fazem prever uma evolução crónica da doença. Para apoiar o diagnóstico de neurosarcoidose recorre-se à TC e à RM apesar de serem exames inespecíficos. Sempre que possível deve confirmar-se histologicamente o diagnóstico. O LCR revela linfocitose e elevação das proteínas (em 80% dos doentes), da ECA (em

50% dos doentes) e ads  $\beta_2$ -macroglobulinas. O aumento da razão  $CD4^+/CD8^+$  é comum. A análise do LCR é também importante para exclusão de tuberculose e de doenças fúngicas. (3)

O **Sistema Músculo-Esquelético** também pode ser afectado. Dor articular ocorre em 25 a 39% dos doentes mas a artrite é rara. As articulações mais frequentemente afectadas são os joelhos, os tornozelos, os cotovelos, os pulsos e as pequenas articulações das mãos e dos pés. O envolvimento articular pode ser agudo e transitório ou crónico e persistente. O envolvimento muscular sintomático é raro. A miopatia crónica ocorre mais comumente em mulheres e pode ser o único sintoma de apresentação da doença. Deve excluir-se o diagnóstico de miopatia induzida por corticoesteróides. Biopsias sinoviais ou musculares podem revelar granulomas não caseosos. Quistos ósseos ocorrem apenas em associação com lesões cutâneas crónicas. (3)

Há envolvimento do **Sistema Gastrointestinal** em menos de 1% dos doentes. O estômago é o órgão mais frequentemente envolvido. O esófago, o apêndice, o recto e o pâncreas também podem ser afectados. A Sarcoidose pode mimetizar a doença de Crohn, a tuberculose, uma infecção fúngica ou uma neoplasia pancreática. (3)

**Alterações Hematológicas**, principalmente as que afectam as hemácias e os leucócitos, são frequentes. Verifica-se anemia em 4 a 20% dos doentes (níveis de hemoglobina inferiores a 11g/dL). Anemia hemolítica é rara. Leucopenia aparece em cerca de 40% dos doentes mas raramente é severa. Na ausência de esplenomegalia a leucopenia pode reflectir envolvimento da medula óssea, no entanto o mecanismo mais comum é a redistribuição das células T sanguíneas para os locais de doença activa. Eosinofilia e trombocitopenia são raras. (3)

As **Glândulas Parótidas** também podem estar acometidas em 5 a 10% dos doentes. A combinação de febre, paralisia facial, uveíte anterior e aumento das glândulas parótidas é designada Síndrome de Heerfordt e é altamente sugestiva de Sarcoidose. (1)

As **manifestações Endócrinas** nesta doença são pouco comuns. Hipercalcemia ocorre em 2 a 10% dos doentes com Sarcoidose; a hipercalciúria é cerca de três vezes mais frequente. Estas alterações devem-se a um aumento da produção de  $1,25-(OH)_2-D$  pelos macrófagos activados nos granulomas. Hipercalcemia e hipercalciúria persistente podem causar nefrocalcinose, litíase renal e insuficiência renal. Pode surgir diabetes *insípidos* por comprometimento da hipófise ou do hipotálamo. Muito raramente pode surgir hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipotermia, supressão adrenal ou acometimento da hipófise. (3) Os principais sintomas de hipervitaminose D são: fadiga, falta de força/energia, irritabilidade, sabor metálico, perda temporária de memória ou problemas cognitivos. Os fosfatos estão normais na maioria dos doentes. (47)

Os **Órgãos Reprodutores também** podem ser afectados pela doença. É possível a ocorrência assintomática de granulomas em qualquer órgão do sistema reprodutor feminino, incluindo as mamas. O útero é o órgão mais comumente envolvido. Nos homens, quando a doença envolve os testículos, muitas vezes suspeita-se de lesão maligna, pelo que um terço dos doentes é sujeito a orquidectomia desnecessariamente. (3)

Nos **Rins** o processo granulomatoso pode, muito raramente, causar nefrite intersticial. Verifica-se com maior frequência insuficiência renal relacionada com a hipercalcemia e a nefrocalcinose. A Sarcoidose renal pode mimetizar um tumor. (3)

## 7.2. MANIFESTAÇÕES BIOLÓGICAS

Acredita-se que a ECA no soro denuncia a actividade e disseminação da doença e está aumentada em cerca de 60% dos casos, no entanto tem um valor diagnóstico e prognóstico limitado. O doseamento da ECA pode ser útil na monitorização da terapêutica, já que diminui durante o tratamento com corticoesteróides e volta a aumentar nas recaídas.

A electroforese das proteínas do soro revela hipergamaglobulinemia policlonal em 20 a 80% dos casos. Este achado deve levar o médico a excluir outros diagnósticos tais como os tipos mais comuns de imunodeficiências e linfoma. (1)

Os testes hepáticos, principalmente a FA, estão alterados em cerca de 20% dos casos. O aumento de creatinina pode reflectir envolvimento renal. Linfopenia no sangue periférico é comum. (46)

A hipercalcemia está presente em cerca de 5% dos doentes (sendo mais comum em homens com idade superior a 40 anos), é normalmente transitória na Sarcoidose subaguda e pode sofrer flutuações na Sarcoidose crónica em função do grau de actividade da doença. Para além disso a hipercalcemia pode ocorrer só durante algumas fases da evolução da doença crónica. Assim, muitas vezes as alterações do metabolismo do cálcio só são perceptíveis quando este é medido regularmente durante um longo período de tempo. (48)

A hipercalciúria é três vezes mais comum do que a hipercalcemia e pode estar associada a três mecanismos: **níveis elevados de  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$** , com uma razão cálcio/creatinina na urina muito elevada; **disseminação extensa da doença**, atinjindo os ossos, com níveis sanguíneos de ECA muito elevados, pode ocorrer osteopenia e a hipercalciúria persiste mesmo com dieta pobre em cálcio; **produção de OAF** nos linfócitos, nas células mononucleares e nos granulomas o que promove a reabsorção do osso. (48)

### **7.3. SARCOIDOSE NA CRIANÇA**

É raro a aparecimento desta doença antes dos quinze anos e é excepcional antes dos quatro. (1) Kending analisou 104 doentes com idade igual ou inferior a quinze anos e verificou que o envolvimento de órgãos na criança é semelhante ao do adulto. As lesões oculares são relativamente comuns e graves podendo evoluir para cegueira. Verificou também que a Sarcoidose é mais comum na criança de raça negra e que a radiografia do tórax revela, na

grande maioria dos casos, linfadenopatias hilares bilaterais com ou sem infiltrados parenquimatosas. O achado laboratorial mais comum é a hipergamaglobulinemia. (49) Deve suspeitar-se de Sarcoidose numa criança de qualquer idade com exantema cutâneo, uveíte e linfadenopatias hilares bilaterais na radiografia torácica. O prognóstico nas crianças é mais favorável que nos adultos. (3)

#### **7.4. SARCOIDOSE NA GRAVIDEZ**

A Sarcoidose não afecta negativamente a gravidez, mas pode piorar no período pós-parto, sendo importante o seguimento da doente nessa fase. É importante a realização de radiografias torácicas nos primeiros seis meses após o nascimento do bebé. A incidência de abortos espontâneos e deficiências fetais congénitas não difere daquela encontrada em mães sem Sarcoidose. (3) No entanto deve evitar-se a gravidez se as terapêuticas realizadas, para além de corticoterapia, são tóxicas ou teratogénicas.

#### **7.5. SARCOIDOSE NO IDOSO**

É muito raro surgir Sarcoidose em pessoas com mais de 65 anos, no entanto muitas pessoas com a doença atingem a terceira idade. No seguimento do idoso é importante ter em conta que uma neoplasia dos pulmões, do estômago, do intestino ou mesmo do útero pode desencadear uma reacção granulomatosa nos gânglios linfáticos de drenagem desses órgãos. Esta reacção local deve ser distinguida da Sarcoidose multissistémica. (3)

#### **7.6. ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS**

É frequente a coexistência de outras doenças auto-imunes, granulomatosas ou linfoproliferativas com a Sarcoidose no mesmo indivíduo. Estas incluem as doenças do tecido conjuntivo (principalmente esclerodermia e síndrome de Sjögren), espondilite anquilosante, cirrose biliar primária, doenças da tiróide, doença de Crohn, neoplasias entre outras. (1)

## 7.7. FADIGA NA SARCOIDOSE

A fadiga é um sintoma muito comum na Sarcoidose. Sharma postulou três tipos de fadiga na Sarcoidose: **matinal** se os doentes acordam cansados e têm dificuldade em levantar-se da cama devido a rigidez das articulações e/ou dor muscular; **intermitente** se os doentes se sentem bem ao acordar, mas ficam exaustos após algumas horas de actividade. O descanso permite retomar a actividade mas após algumas horas a fadiga reaparece; e **vespertina** se o doente acorda com energia, mas ao fim tarde fica exausto, necessitando deitar-se. (50)

A **miopatia**, as **alterações do sono** e a **dor** podem contribuir para a fadiga na Sarcoidose.

Demonstrou-se recentemente que a neuropatia das pequenas fibras é comum nos doentes com Sarcoidose. (51)

A prevalência de SAOS em doentes com Sarcoidose é elevada (17%) quando comparada com a prevalência na população geral (2-4%), possivelmente devido a factores tais como uso de esteróides, neurossarcoidose ou obstrução das vias aéreas. Os doentes com lúpus *pérnio* têm uma probabilidade oito vezes superior de desenvolver SAOS provavelmente devido ao acometimento dos seios perinasais e estreitamento das vias aéreas normalmente associados a esta manifestação cutânea. (51)

Na Sarcoidose a dor (muscular, torácica, abdominal, articular e/ou craneo-encefálica) é comum e parece influenciar a fadiga. É característica desta doença uma sensação de enfraquecimento geral. Num estudo recente diagnosticou-se depressão a um número considerável de doentes com Sarcoidose, sendo a fadiga uma das suas principais queixas. (51)

## 8. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de Sarcoidose é necessária uma história clínica compatível, a confirmação histológica de granulomas não caseosos e a exclusão de outras doenças capazes de produzir um quadro clínico ou histológico semelhante. A presença de granulomas não caseosos apenas num órgão não é suficiente para o diagnóstico. É importante a confirmação histológica; a determinação da extensão e da severidade da doença; a distinção entre doença estável ou em progressão e a avaliação da necessidade de terapêutica farmacológica. (3)

### 8.1. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

A radiografia do tórax está alterada em cerca de 85% dos doentes com Sarcoidose. O achado mais comum (em 50 a 85% dos doentes) é a linfadenopatia hilar bilateral com aumento concomitante dos gânglios linfáticos para-traqueais direitos. (52)

O acometimento do parênquima pulmonar resulta do envolvimento do interstício pelo processo granulomatoso. Na radiografia a doença intersticial pode apresentar vários padrões: nodular fino; reticulonodular; acinar (nódulos de tamanho variável de margens mal definidas ou condensações coalescentes) e raramente focal (massa ou nódulo solitário). As condensações acinares ou os granulomas intersticiais podem coalescer dando um aspecto característico, o qual é designado como forma alveolar da Sarcoidose. Pode existir broncograma aéreo. Radiologicamente é impossível distinguir as alterações reversíveis e irreversíveis do parênquima, antes de se ter estabelecido fibrose. (53)

São encontradas cavitações no parênquima em menos de 1% dos doentes. Quando estas lesões estão presentes deve excluir-se infecção por micobactérias ou fungos. O acometimento da pleura pelo processo granulomatoso pode resultar em derrames pequenos a moderados que normalmente resolvem radiologicamente em dois a três meses. Pode também ocorrer espessamento pleural. (53)

Qualquer constituinte da via aérea pode ser acometido pela doença, desde a epiglote até aos bronquíolos. A estenose da traqueia é um achado raro. Os brônquios podem ser comprimidos extrinsecamente por gânglios linfáticos aumentados ou obstruídos por granulomas endobrônquicos. A cicatrização e a fibrose podem levar à ocorrência de bronquiectasias, estenose ou oclusão grave das vias aéreas. (53)

Devido ao facto dos pulmões e dos gânglios linfáticos torácicos estarem acometidos em cerca de 90% dos doentes com Sarcoidose, o estadiamento clínico é baseado no padrão visualizado na radiografia torácica. O estadio 0 corresponde a ausência de alterações na radiografia, no estadio I são visíveis linfadenopatias, no estadio II existem linfadenopatias e infiltrados no parênquima, o estadio III tem infiltrados pulmonares sem linfadenopatias, o estadio IV implica existência de fibrose pulmonar. Na altura da apresentação da doença 5 a 10% dos doentes estão no estadio 0, 50% no estadio I, 25 a 30% no II e 15% no III; 20% dos doentes progridem para fibrose. (53)

A TC de alta resolução é superior à radiografia torácica convencional na avaliação de estruturas hilares, mediastínicas e parenquimatosas. Os achados característicos na TC de doentes com Sarcoidose são: linfadenopatias mediastínicas e/ou hilares, condensações nodulares ao longo das ramificações broncovasculares (predilecção pelas zonas média e superior do pulmão); nódulos pleurais ou subpleurais; condensações nodulares confluentes com broncograma aéreo (consolidação) e condensações em vidro despolido. Com o avanço da doença podem-se observar alterações da arquitectura pulmonar tais como retracção hilar, bandas de fibrose, bronquiectasias, radiolucências quísticas, bolhas e dilatações das artérias pulmonares. Apesar da TC de alta resolução ser um exame de grande precisão, não é necessário, nem custo-efectivo o seu uso rotineiro no seguimento do doente, no entanto pode ser útil quando existem achados clínicos e/ou radiográficos atípicos, para a detecção de

complicações pulmonares específicas tais como bronquiectasias, aspergiloma, fibrose, infecção ou neoplasia concomitante ou em doentes com Sarcoidose em estadios II e III para discriminar se as condensações pulmonares correspondem a inflamação activa ou a fibrose. (54)

Não foi encontrada correlação entre os achados da TC e os do LBA ou outros parâmetros de actividade da doença, nem na altura de apresentação nem durante o seguimento da doença. Assim este exame tem um valor prognóstico limitado. No entanto, nódulos, condensações em vidro despolido, consolidação ou opacidades alveolares sugerem inflamação granulomatosa que pode reverter com a terapêutica. Pelo contrário alterações em favo de mel, quistos, bandas grosseiras, deformação da arquitectura pulmonar, retracção hilar e bronquiectasias indicam fibrose irreversível. Imagens na TC de espessamento brônquico mural, estenose das pequenas vias aéreas ou áreas de retenção de ar no parênquima pulmonar, são sugestivas de obstrução do fluxo aéreo. (54)

Logo que o diagnóstico se confirme pela história e características clínicas e radiológicas recomenda-se a realização de pesquisas adicionais em todos os doentes. A avaliação inicial do doente com Sarcoidose deve abranger hemograma (contagem celular no sangue periférico - leucócitos, hemácias e plaquetas), bioquímica sanguínea (cálcio, BUN, creatinina, enzimas hepáticas), análises à urina, ECG, exame oftalmológico e teste cutâneo da tuberculina. (3)

## **8.2. PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR**

As PFR permitem avaliar a evolução da doença. Assim tal como a radiografia torácica estão indicados em todos os doentes. Alterações nas PFR são encontradas em 20% dos doentes no estágio I e em 40 a 80% dos doentes com infiltrados no parênquima pulmonar (estadios II, III e IV). Os parâmetros que mais frequentemente se encontram alterados na Sarcoidose são a DL e a FVC. (3) Mesmo em doentes com Sarcoidose que não apresentam alterações na radiografia torácica (estadio 0), reduções da FVC e da DLCO ocorrem em 15 a 25% e 25 a 50% dos doentes

respectivamente. (54) As alterações funcionais encontradas podem ter padrão restritivo ou obstrutivo. (3)

A oxigenação arterial é normalmente preservada até fases tardias da doença. Obstrução do fluxo aéreo (redução  $FEV_1$  e das taxas de fluxo expiratórias) e hiperreactividade brônquica surgem em 30 a 50% dos doentes. Na Sarcoidose pulmonar avançada (estádios radiológicos III e IV) pode haver diminuição severa da razão  $FEV_1/FVC$ . A obstrução do fluxo aéreo pode dever-se ao estreitamento das paredes brônquicas (por lesões granulomatosas ou cicatrizes fibróticas), a fibrose peribronquiolar, a compressão por gânglios linfáticos aumentados, a deformação das vias aéreas por fibrose pulmonar, a doença das pequenas vias aéreas ou a hiperreactividade brônquica. A hiperreactividade brônquica pode manifestar-se clinicamente como tosse crónica e seca, e deve-se à inflamação granulomatosa que afecta a mucosa brônquica. As bronquiectasias são uma complicação rara do estadio IV da Sarcoidose. Existe também diminuição da força muscular inspiratória nos doentes com Sarcoidose. (54)

Dada a correlação imprecisa entre a TC e os parâmetros fisiológicos, a realização das PFR é essencial para aferir a extensão e o grau das alterações funcionais pulmonares. (54)

### **8.3. BIOPSIA**

Na presença de um quadro clínico compatível, é importante escolher um local adequado para realizar a biopsia. A biopsia transbrônquica é o procedimento recomendado na maioria dos casos. A sua eficácia no diagnóstico de Sarcoidose dependem da experiência do anatomopatologista. Diagnostica 40 a 90% dos casos quando estão disponíveis pelo menos quatro biopsias pulmonares. O risco atribuído a este procedimento é muito baixo. (3)

A biopsia aspirativa com agulha fina tran-brônquica diagnostica 63 a 90% dos doentes com adenopatias hilares ou mediastínicas na TC torácica. Os critérios para diagnóstico citológico de Sarcoidose por biopsia aspirativa por agulha fina incluem a presença de

granulomas de células epitelióides, de linfócitos, de aglomerados de histiócitos epitelióides e de células gigantes multinucleadas sem necrose. Deve excluir-se a existência de fungos e bactérias ácido-álcool resistentes através do uso de corantes apropriados. (54)

A biopsia aspirativa com agulha fina trans-torácica dos gânglios linfáticos mediastínicos, guiada por TC é útil no diagnóstico de lesões benignas/malignas dos gânglios mediastínicos ou subcarinais. No entanto tem como possíveis complicações pneumotórax e hemoptises. (54)

Uma avaliação cuidada do doente pode revelar outros locais de biopsia possíveis, tais como a pele, os lábios, os gânglios linfáticos superficiais ou as cicatrizes granulomatosas (reação granulomatosa recente numa cicatriz antiga). As lesões de eritema nodoso não devem ser sujeitas a biopsia já que não confirmam a presença de granulomas. A biopsia do fígado está raramente indicada mesmo quando há evidência clínica ou bioquímica do seu acometimento. Em determinadas circunstâncias, a cintigrafia com Ga<sup>67</sup> pode ser importante para determinar os locais mais indicados para a realização de biopsia. (3)

A mediastinoscopia é o método de escolha quando são encontradas adenopatias mediastínicas na TC convencional. Este procedimento diagnostica mais de 90% dos casos de Sarcoidose. A taxa de complicações e a estadia hospitalar dos doentes sujeitos a mediastinoscopia são significativamente mais baixas do que em doentes sujeitos a toracoscopia ou toracotomia. (3) No entanto, recorre-se a estes procedimentos quando existem alterações na radiografia ou TC torácicas, o diagnóstico de Sarcoidose não é confirmado pelas biopsias transbrônquicas, não se identifica outro possível local para biopsia e as lesões estão fora do alcance da mediastinoscopia ou quando são necessárias múltiplas biopsias. (55)

Alguns doentes, no entanto, não podem ser submetido a biopsia por exemplo por insuficiência pulmonar demasiado severa para a realização deste procedimento. As características clínicas ou radiológicas podem ser, por si só diagnósticas, em doentes no estadio

I (fiabilidade de 98%) ou estadio II (fiabilidade de 89%), no entanto em doentes no estadio III (fiabilidade de 52%) ou estadio IV (fiabilidade de 23%) esta forma de diagnóstico é menos precisa. Um doente que apresenta sintomas clássicos de síndrome de Löfgren (febre, eritema nodoso, artralgias e linfadenopatias hilares bilaterais) pode não necessitar de biopsia se a doença resolver espontânea e rapidamente. (3)

#### **8.4. LAVADO BRONCO-ALVEOLAR**

Nalguns casos o LBA e os estudos das subpopulações de linfócitos são úteis.

Tipicamente, na Sarcoidose pulmonar, o fluido do LBA revela linfocitose, níveis de granulócitos normais ou baixos e aumento da razão  $CD4^+/CD8^+$ . (52) Costabel (56) defende que uma razão  $CD4^+/CD8^+$  superior a 3,5 é diagnóstica de Sarcoidose mesmo que a biopsia pulmonar por toracoscopia não tenha sido conclusiva.

Estes achados são inespecíficos podendo ser encontrados noutras doenças intersticiais do pulmão. No entanto o padrão celular encontrado no LBA pode facilitar o diagnóstico diferencial. Esta técnica contribuiu bastante para a aquisição de novos conhecimentos sobre a patogénese da Sarcoidose. Recentemente, foi demonstrado que o número de neutrófilos polimorfonucleares no fluido do LBA pode distinguir entre uma evolução mais favorável da doença e um prognóstico mais severo. Para além disso demonstrou-se que um número aumentado de mastócitos no fluido do LBA está associado a um pior prognóstico. (54)

#### **8.5. MARCADORES DA ACTIVIDADE DA DOENÇA**

A actividade da doença é avaliada com base na forma de início e na evolução dos sintomas/sinais. Foram propostos vários marcadores da actividade da doença para ajudar no diagnóstico. Alguns permitem avaliar a actividade da doença num determinado órgão, mas na maioria das vezes não detectam progressão noutros órgãos. (3)

Podem ser **clínicos** (febre, uveíte, eritema nodoso, lúpus *pérnio*, cicatriz alterada, poli-artralgia, esplenomegalia, linfadenopatia, aumento das glândulas salivares/lacrimais, doença miocárdica, paralisia facial e outros sintomas/sinais neurológicos, dispneia, tosse); **bioquímicos /analíticos** (elevação da ECA, hipercalcemia, deterioração da função pulmonar, alveolite linfocítica no LBA, razão CD4+/CD8+ elevada, testes funcionais hepáticos alterados); **métodos de imagem** (alterações progressivas na radiografia/TC torácicas, imagem em vidro despolido na TC de alta resolução, captação positiva de Ga<sup>67</sup>, alterações na angiografia ocular com fluoresceína ou na RM/TC craniana, alterações no ECG, ecocardiograma ou cintigrafia com Tl<sup>201</sup>). (3)

### 8.5.1. ECA

A ECA é sintetizada pelos granulomas da Sarcoidose o que a torna um marcador de diagnóstico e de prognóstico desta doença. (3) A sensibilidade deste método é de 60 a 80% razão pela qual níveis de ECA normais não excluem o diagnóstico de Sarcoidose. A sensibilidade varia com o estadio da doença, os níveis de ECA mais elevados nos estadios II e III. (47)

A principal desvantagem do doseamento de ECA é a sua baixa especificidade que varia, dependendo do estadio, entre 70 a 90%. Podem ocorrer falsos positivos em doentes com tuberculose miliar, doença de Gaucher, Hanseníase, cirrose biliar, esquistossomiase hepática/vesical ou qualquer outra doença granulomatosa. Pode também estar aumentada nas pneumoconioses por tóxicos industriais ou agrícolas (silicose, asbestose, beriliose), nas micoses pulmonares e na alveolite alérgica. Os níveis de ECA geralmente estão subtilmente elevados no hipertiroidismo e na colestase intra-hepática. Conclui-se assim que a ECA tem interesse limitado no diagnóstico de doenças pulmonares/extra-pulmonares. (47)

Os níveis de ECA estão apenas ligeiramente aumentados na Sarcoidose cutânea, ocular e do SNC, a sua elevação é mais acentuada quando a doença tem localização linfóide, hepática ou pulmonar. (47)

A procura de actividade local ECA secretora tem utilidade no diagnóstico diferencial de síndromes muitas vezes difíceis de rotular. A determinação dos níveis de ECA nos líquidos pleural, ascítico e sinovial permite o diagnóstico de Sarcoidose extra-pulmonar. O aumento da ECA no humor aquoso caracteriza a uveíte da Sarcoidose e no LCR a neurosarcoidose. (47)

Numa fase mais avançada da doença níveis elevados de ECA podem também ser encontrados no LBA, não se sabe, no entanto, se por síntese local pelos macrófagos e células epitelióides ou por aumento da transudação associada à inflamação. O doseamento da ECA no LBA não tem correlação com a actividade da ECA no soro. Apesar disso a ECA no LBA é mais eficaz na avaliação da alveolite da Sarcoidose, podendo estar aumentada antes da existência de sinais clínicos e radiológicos de recaída ou da elevação dos níveis de ECA no soro. (47)

Outra limitação ao uso do doseamento da ECA no diagnóstico da Sarcoidose é a existência de causas de diminuição da actividade da enzima **genéticas, iatrogénicas** e por **lesão do endotélio vascular**. Sabe-se hoje que a concentração plasmática da ECA depende de um polimorfismo I/D numa sequência intrão do seu gene. Se o indivíduo for DD as concentrações sanguíneas da enzima serão mais elevadas e nos indivíduos II mais baixas (duas vezes menores). Nos indivíduos heterozigóticos (ID) as concentrações serão intermédias. Estes dados explicam a grande variabilidade interindividual da actividade da ECA e têm impacto no diagnóstico da Sarcoidose já que os doentes II nunca apresentarão níveis de ECA muito elevados e os doentes DD podem ter valores de ECA elevados previamente à doença, não sendo por isso de esperar que sejam atingidos os valores de referência após tratamento com corticoterapia. Como causas iatrogénicas temos o tratamento da HTA ou da IC com IECAs que diminuem a actividade

plasmática da enzima, podendo esta deixar de ser mensurável. As células endoteliais dos vasos sanguíneos são as principais fontes de ECA plasmática, assim uma lesão física/funcional do endotélio diminui a actividade de ECA. Para além disso, patologias endoteliais podem ocorrer secundariamente à Sarcoidose como por exemplo na fibrose pulmonar, no enfisema, na asma, na bronquite crónica, no edema pulmonar agudo e na ARDS secundários à Sarcoidose. (47)

### 8.5.2. RECEPTOR DE IL-2

Descobriu-se recentemente que os níveis sanguíneos do sIL-2R podem ser úteis no seguimento do doente com Sarcoidose. Grutter *et al* realizou um estudo prospectivo que demonstrou associação entre os níveis de sIL-2R e a extensão de alveolite (linfócitos T) na Sarcoidose, apoiando o seu valor como marcador da actividade da doença. Verificou-se também que os doentes com manifestações extra-pulmonares têm níveis de sIL-2R sanguíneos mais elevados do que aqueles com Sarcoidose localizada apenas no pulmão, sugerindo que sIL-2R pode ser útil para avaliar a severidade da doença extra-pulmonar, principalmente em doentes sem alveolite intensa. A interpretação dos níveis sIL-2R nos doentes com Sarcoidose deve ter em conta o contexto clínico, radiográfico e os achados no fluido do LBA. (57)

## 8.6. TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE

O teste de Mantoux pode permanecer positivo mesmo quando a Sarcoidose já está inactiva. O teste de Kveim, mais específico, verifica se há intradermorreacção a um extracto de granuloma de Sarcoidose, mas é pouco utilizado actualmente porque é pouco sensível (positivo em cerca de 60% dos casos) e pode causar reacções agudas ou mesmo sistémicas graves. (47)

No entanto pode recorrer-se a este teste em doentes com uveíte, hipercalciúria, doença granulomatosa hepática de origem desconhecida, suspeita de neurosarcoidose ou eritema nodoso recorrente e com radiografia e TC de alta resolução torácicas sem alterações. (3)

## 8.7. AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Na Sarcoidose há hiperproteinemia frequentemente com hipergamaglobulinemia. A contagem celular no sangue periférico e a VS estão normais. Num terço dos casos encontramos hipercalcemia com hipercalciúria. É importante fazer diagnóstico diferencial com outras causas de hipercalcemia. Há elevação da produção extra-renal de vitamina D. Os macrófagos no interior dos granulomas convertem a vitamina D na sua forma activa. São comuns sintomas de hipervitaminose D (fadiga, falta de força/energia, irritabilidade, perda temporária de memória e problemas cognitivos). Os fosfatos estão normais na maioria dos doentes. (47)

## 8.8. CINTIGRAFIA COM $Ga^{67}$

O  $Ga^{67}$  é um radioisótopo que se acumula em tumores malignos e em processos inflamatórios. É captado no tecido granulomatoso provavelmente pelos macrófagos activados. A sua captação é suprimida pela corticoterapia. No entanto foi documentada persistência da captação nalguns doentes em tratamento. A sensibilidade deste método é de 60 a 90%. É um exame pouco específico, sendo positivo na maioria das doenças intersticiais do pulmão. A captação de  $Ga^{67}$  na Sarcoidose normalmente é intra-torácica, mostrando as adenopatias hilares bilaterais e as linfadenopatias paratraqueais à direita. Pode haver captação no parênquima pulmonar. Existem diferentes padrões de distribuição do  $Ga^{67}$  característicos da Sarcoidose. A imagem produzida pela captação deste radioisótopo pelos gânglios linfáticos hilares bilaterais e paratraqueais direitos faz lembrar a letra grega lambda – **Padrão em Lambda**. A imagem produzida pela sua captação nas glândulas lacrimais e parótidas lembra a face de um panda – **Padrão em Panda**. O padrão em lambda é encontrado em 72% dos doentes, o padrão em panda em 79% e os dois padrões em simultâneo ocorrem em 62% dos doentes com Sarcoidose. No entanto o padrão em panda não é específico, podendo ser encontrado em doentes HIV positivos, com síndrome de Sjögren, após radioterapia da cabeça

ou pescoço (principalmente como tratamento de linfoma), com doença enxerto-*versus*-hospedeiro, AR e LES. (58)

Quanto menor o grau de captação pulmonar de  $\text{Ga}^{67}$  melhor o prognóstico. Muitos estudos não encontraram correlação entre os achados do LBA e da cintigrafia com  $\text{Ga}^{67}$ , possivelmente porque o fluido do LBA indica a intensidade da alveolite T-linfocítica, que predomina nas fases iniciais da doença e os achados da cintigrafia denunciam a existência de granulomas e macrófagos activados, que normalmente prevalecem nas fases mais tardias. No entanto o uso da cintigrafia com  $\text{Ga}^{67}$  pode ser útil para determinar a extensão e distribuição da doença e para ajudar no diagnóstico de casos difíceis, como por exemplo em doentes com radiografia torácica normal e sintomas sugestivos de Sarcoidose extra-torácica isolada tais como uveíte ou existência de doença inflamatória do SNC ou granulomatose monovisceral de origem desconhecida (particularmente no fígado e nos gânglios linfáticos). Padrão em lambda ou em panda apoiam o diagnóstico e acentuam a necessidade de confirmação histológica. A cintigrafia corporal total pode detectar zonas de captação de  $\text{Ga}^{67}$  extra-torácicas, que não causam sintomatologia, revelando possíveis locais para biopsias. Uma cintigrafia normal não exclui a presença de granulomas em nenhum órgão. (58)

Não está provada a utilidade da cintigrafia com  $\text{Ga}^{67}$  na presunção do prognóstico e não deve ser utilizada para decisões terapêuticas. No entanto pode permitir distinguir fibrose de doença pulmonar activa, contribuir para a decisão de parar/continuar a corticoterapia e confirmar recaídas após suspensão da terapêutica. (58)

Deve-se excluir a possibilidade de existência de Sarcoidose extra-pulmonar com testes apropriados tais como monitorização com Holter, ecocardiograma e cintigrafia com  $\text{Tl}^{601}$  se possível acometimento cardíaco, exame oftalmológico e angiografia ocular com fluoresceína, cintigrafia óssea com  $\text{Tc}^{99}$ , RM ou TC craniana para detectar envolvimento do SNC. (3)

Em suma, a radiografia torácica e as PFR são os principais exames para diagnóstico de Sarcoidose. Se os achados na radiografia torácica forem duvidosos/atípicos a TC de alta resolução é melhor que a cintigrafia com Ga<sup>67</sup> para estudo do mediastino e do parênquima pulmonar. Em caso de síndrome de Löfgren e estadio I radiológico, sem confirmação histológica, um padrão em lambda na cintigrafia com Ga<sup>67</sup> apoia o diagnóstico. (58)

Morrel *et al* fez um estudo com o objectivo de determinar a eficácia das actuais recomendações para avaliação diagnóstica do doente com suspeita de doença pulmonar intersticial. O protocolo seguido era constituído por breve história clínica (idade, sexo, antecedentes médicos, medicação realizada, história ocupacional completa, contacto prévio com antigénios/substâncias potencialmente tóxicas, contacto com animais, sintomas referidos e sinais ao exame físico), análises (hemograma, contagem de leucócitos total e diferencial, níveis de fibrinogénio, doseamento da ECA, ANA, cálcio, LDH sanguínea e as suas cinco isoenzimas e níveis de cálcio na urina das 24 horas), bateria de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada, PFR, radiografia e TC de alta resolução torácicas, fibrobroncoscopia com LBA quando indicado (para determinar as percentagens de linfócitos T e B e as subpopulações de linfócitos T), cultura para microorganismos comuns e *Mycobacterium tuberculosis*, quatro biopsias trans-brônquicas e biopsia extra-pulmonar quando necessário. Se não se chegar a um diagnóstico definitivo após a realização destes testes, o doente tiver menos de 75 anos e não houver contra-indicações deve realizar-se biopsia por toracotomia. Em 85% dos doentes chegou-se a um diagnóstico correcto (amostra de 500 doentes) concluindo-se assim que o protocolo tem uma eficácia diagnóstica elevada. (59)

## 9. EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A evolução da Sarcoidose varia desde doença aguda auto-limitada até doença crónica debilitante que pode causar a morte. Remissões espontâneas ocorrem em dois terços dos doentes, mas 10 a 30% dos têm uma evolução progressiva ou crónica. (2)

A Sarcoidose normalmente não é incapacitante e a maioria das pessoas com a doença pode ter uma vida normal. Na maioria dos casos a doença aparece, permanece temporariamente e desaparece espontaneamente sem nenhum tipo de tratamento, principalmente quando se apresenta nos estadios radiográficos I ou II. O estadio III tem uma taxa de remissão inferior. Naqueles casos em que os granulomas não curam por si e não desaparecem, os tecidos permanecem inflamados e formam-se cicatrizes. Cerca de 20 a 30% dos doentes com Sarcoidose ficam com alterações pulmonares permanentes. (2)

Estudos mostram que certas populações têm maior risco de apresentar determinadas formas de Sarcoidose. Os Afro-Americanos têm taxas mais elevadas de envolvimento extra-pulmonar (envolvimento cutâneo – lúpus *pérnio*, ocular – uveíte crónica, hepático, da medula óssea e do sistema linfático), de doença progressiva crónica, de pior prognóstico a longo prazo e de recaídas. As mulheres têm maior probabilidade de ter acometimento neurológico, ocular e cutâneo. Os homens têm maior risco de ter hipercalcemia. (2)

A síndrome de Löfgren ocorre em 20 a 30% dos caucasianos e apenas em 4% dos Asiáticos. O eritema nodoso e a febre normalmente resolvem em cerca de seis semanas. A regressão das linfadenopatias pode demorar cerca de um ano ou mais. O tratamento com corticoesteróides é raramente necessário em doentes com a síndrome de Löfgren. (3)

Vários estudos sugerem que o fenótipo do sistema HLA influencia o prognóstico e a expressão clínica da doença. O eritema nodoso e as manifestações inflamatórias agudas (febre,

poliartrite...) são mais comuns em certos fenótipos de HLA e denunciam um bom prognóstico, pois associam-se a uma alta taxa de remissões espontâneas. (3)

Várias características clínicas foram associadas a um curso crónico da doença. Factores de mau prognóstico incluem lúpus *pérnio*, uveíte crónica, idade de início da doença superior a 40 anos, hipercalcemia crónica, nefrocalcinose, raça negra, Sarcoidose pulmonar progressiva, envolvimento da mucosa nasal, lesões quísticas do osso, neurosarcoidose, acometimento cardíaco e insuficiência respiratória crónica. (3)

A maioria dos estudos sobre o prognóstico da doença baseia-se na resolução radiográfica em doentes sujeitos ou não a terapêutica farmacológica. Tendo em conta a doença em todos os estadios, cerca de dois terços dos doentes terá resolução espontânea e cerca de um terço desenvolverá curso crónico. Alterações funcionais, pulmonares ou extra-pulmonares, devidas à Sarcoidose, desenvolvem-se em 15 a 20% dos doentes. (2)

O estadiamento radiográfico é ainda hoje um orientador de prognóstico. No estadio I a radiografia torácica normalmente melhora espontaneamente ou estabiliza. A persistência de adenopatias hilares não implica doença em actividade nem necessidade de terapêutica. Morbilidade severa ou sequelas tardias são raras na Sarcoidose de estágio I. No entanto em doentes com infiltrados crónicos no parênquima pulmonar (estadios II, III e IV) a morbilidade e mortalidade são significativas. Remissões espontâneas ocorrem em cerca de 55 a 90% dos doentes em estadio I, em 40 a 70% dos doentes em estadio II, em 10 a 20% dos doentes em estadio III e 0% dos doentes em estadio IV. (3)

Dúvidas permanecem sobre quanto tempo os doentes devem ser seguidos para determinar a ocorrência de recaídas. Em estudos prospectivos notou-se remissão espontânea em 16 a 39% dos doentes nos primeiros seis a doze meses de evolução. Mais de 85% das remissões espontâneas ocorre nos primeiros dois anos. Entre os doentes em que há remissão

ou estabilização espontânea da doença, ocorrem recaídas tardias em 2 a 8%. A inexistência de resolução espontânea nos primeiros 24 meses denuncia evolução crónica ou persistente. (3)

Demonstrou-se que a progressão da doença ou sequelas tardias são raras entre os doentes cujas radiografias normalizaram ou que evoluíram para estadios radiográficos I, independentemente do estadio inicial. O prognóstico para doentes em estadios II/III é variável. Alguns doentes com infiltrados são sintomáticos e têm alterações funcionais pulmonares significativas, enquanto outros são assintomáticos. As radiografias do tórax não distinguem, com fiabilidade, inflamação activa de fibrose. A importância clínica da estabilização radiográfica depende dos sintomas iniciais e do acometimento funcional. (3)

A taxa de mortalidade é de 1 a 6%. A Sarcoidose pode causar a morte por envolvimento severo do parênquima pulmonar evoluindo para fibrose e insuficiência respiratória ou devido a envolvimento do miocárdio que provoca arritmias e IC. (2)

Outras causas de morbilidade/mortalidade significativas incluem acometimento do SNC, cegueira, hemorragia pulmonar, insuficiência renal, hipopituitarismo e doença hepática. (2) Complicações da terapêutica são causas adicionais de morbilidade e mortalidade.

As taxas de mortalidade e formas de apresentação da doença variam com as regiões demográficas o que pode reflectir diferenças na severidade da doença, viés de referência e factores genéticos e epidemiológicos. Na América a maioria das mortes deve-se a complicações pulmonares. No Japão 77% das mortes devem-se a acometimento cardíaco. (3)

## **9.1. INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO PULMONAR NO PROGNÓSTICO**

Apesar das alterações dos parâmetros fisiológicos não permitirem estabelecer um prognóstico a longo prazo, a mortalidade é maior entre os doentes com alterações fisiológicas severas. Vários estudos verificaram que a FVC melhora mais frequentemente que a DLCO, CPT ou SaO<sub>2</sub>. Alterações importantes da CVF e da DLCO são normalmente concordantes, ou seja,

variam na mesma direcção. A medição da saturação de oxigénio em repouso ou durante o exercício é mais sensível que a CVF ou a DLCO. Devido à variabilidade interindividual da DLCO e do custo da determinação dos volumes pulmonares, a espirometria e as relações fluxo/volume são os parâmetros mais custo-efectivos no seguimento da doença. Os critérios de resposta/melhoria não foram ainda estabelecidos. A maioria dos investigadores define alterações da FVC acima dos 10-15% e da DLCO acima das 20% como significativas. As respostas à terapêutica são normalmente evidentes após seis a doze semanas de tratamento. (54)

Doentes em fase terminal à espera de transplante pulmonar têm alta taxa de mortalidade. A sobrevivência destes doentes é de 66% no primeiro ano, 40% aos dois anos e 31% aos três. A sobrevivência após o transplante é de 62% nos dois primeiros anos e 50% aos três anos. (15)

## **9.2. INFLUÊNCIA DA CORTICOTERAPIA NO PROGNÓSTICO**

Existe já envolvimento extra-pulmonar grave (cardíaco, do SNC, hepático) em 4 a 7% dos doentes na altura da apresentação, a incidência destes achados aumenta ao longo da evolução da doença. A história natural da Sarcoidose é muitas vezes influenciada pelo uso de corticoesteróides, principalmente em doentes com sintomas pulmonares progressivos ou com envolvimento extra-pulmonar. (3)

Na maioria dos estudos publicados verifica-se que cerca de metade dos doentes são tratados com corticoesteróides. A maioria dos doentes estabiliza ou melhora com o tratamento, mas ocorrem recaídas em 16 a 74% dos doentes durante o desmame ou quando se pára a corticoterapia. (3)

Numa tentativa de compreender melhor a história natural da doença realizaram-se vários estudos prospectivos nos quais os doentes eram divididos em dois grupos de acordo com a prescrição ou não prescrição de corticoterapia. Doentes com Sarcoidose progressiva ou

severa foram excluídos destes estudos. Os doentes escolhidos eram assintomáticos ou tinham sintomas mínimos que são características clínicas associadas a um bom prognóstico, o que limita o uso das conclusões destes estudos. (3)

Um estudo prospectivo não randomizado monitorizou 91 doentes que nunca tinham sido sujeitos a tratamento farmacológico. Inicialmente, foram administrados corticoesteróides a 36 doentes devido a perda progressiva da função pulmonar ou a doença extra-torácica grave. No seguimento a longo prazo 20 permaneceram estáveis e 16 apresentaram melhoria clínica. Os restantes 55 doentes foram seguidos sem terapêutica farmacológica e desses apenas oito necessitaram ser tratados com corticoesteróides tardiamente, por deterioração do seu estado. Destes últimos, que necessitaram corticoterapia, seis responderam e estabilizaram com a instituição da terapêutica para a doença de base, antibióticos para as bronquiectasias associadas e diuréticos quando existiam sinais clínicos de ICC, os outros dois abandonaram o estudo durante o seguimento. O desfecho tendencialmente favorável neste ensaio pode também reflectir o facto de 85% dos doentes serem caucasianos. (60)

Num estudo realizado em 1997 por Gottlieb *et al* verificou-se que após a cessação da corticoterapia (de duração adequada ao tratamento de Sarcoidose) há pelo menos um mês 74% dos doentes sofreram recaída. Em contraste, as recaídas foram pouco comuns em doentes que nunca foram tratados com corticoesteróides. Devido ao risco de recaída recomenda-se que doentes com Sarcoidose que realizaram corticoterapia sejam sujeitos a vigilância médica de seis em seis meses. (61)

Surgiram então dúvidas sobre se o tratamento com corticoesteróides pode predispor o doente a uma recaída clínica. Assim deve-se ter uma atitude expectante antes de se instituir esta terapêutica em doentes com diagnóstico recente de Sarcoidose, a não ser que os sintomas

associados tenham muito impacto na qualidade de vida. Este estudo foi incapaz de esclarecer se os corticóides podem ou não prolongar o curso da doença. (61)

### 9.3. COMPLICAÇÕES NA SARCOIDOSE

A complicação mais frequente e severa é o desenvolvimento de **fibrose pulmonar**, que pode ser facilmente detectada na radiografia do tórax. É uma manifestação tardia, que surge após anos de evolução da doença. No entanto o diagnóstico de Sarcoidose poderá ser percebido só neste estadio avançado. A fibrose pulmonar associa-se frequentemente a dispneia crónica e a insuficiência pulmonar (diminuição dos volumes pulmonares e da DLCO). Deve-se pesquisar alterações da  $SaO_2$  em exercício e em repouso e a existência de hipertensão pulmonar. A gravidade e o aspecto da fibrose pulmonar varia entre doentes, podendo apresentar diferentes padrões que são melhor reconhecidos na TC de alta resolução. O padrão mais frequente é a deformação peribroncovascular central, podem ocorrer lesões em favo de mel predominantemente nos lobos superiores ou visualizar-se condensações lineares hilares e periféricas. Em muitos casos as lesões pulmonares activas estão associadas a fibrose mas a sua contribuição relativa para a deterioração da função pulmonar é geralmente secundária. (46)

**Broncoestenose** pode ocorrer na Sarcoidose devido a vários mecanismos tais como deformação brônquica por fibrose pulmonar, localização dos granulomas nas vias aéreas ou mais comumente devido a compressão extrínseca por linfadenopatias hilares/mediastínicas. (46) Podem surgir atelectasias nos segmentos ou lobos acometidos (principalmente no lobo médio direito). Foi detectada broncoestenose em 2 a 26% dos doentes com Sarcoidose sujeitos a broncofibroscopia. Observaram-se três padrões de broncoestenose: estenose focal isolada; estenoses focais múltiplas e estreitamento difuso da árvore brônquica. A mucosa brônquica está edemaciada e inflamada nos locais de estenose. As manifestações clínicas características da estenose endobrônquica proximal incluem dispneia, tosse e pieira. A TC de alta resolução é

útil na determinação da extensão e da natureza das lesões estenóticas. O início precoce de corticoterapia pode melhorar os sintomas e evitar as alterações pulmonares. Pelo contrário, quando o tratamento é instituído tardiamente pode já existir estenose permanente e alterações persistentes da ventilação. A dilatação das estenoses endobrônquicas pode aliviar doentes que são refractários à terapêutica médica. (54) No caso de obstrução da via aérea por envolvimento brônquico, a resposta à terapêutica com corticoesteróides está dependente das lesões serem granulomatosas ou fibrosas. (46)

A **hipertensão pulmonar** é uma manifestação rara (surge em 1 a 5% dos doentes) mas severa que normalmente ocorre nos estadios finais, com fibrose. Tem péssimo prognóstico e não responde ao tratamento. No entanto a hipertensão pulmonar pode excepcionalmente apresentar-se como manifestação inicial da doença e melhorar com a implementação de corticoterapia. (46) Os mecanismos responsáveis pela hipertensão pulmonar na Sarcoidose provavelmente incluem: vasoconstrição hipóxica; infiltração e/ou obstrução da vasculatura pulmonar pelas respostas granulomatosa e fibrótica; ou compressão extrínseca das principais artérias pulmonares pelos gânglios linfáticos aumentados. Verificou-se, num estudo, que 50% dos doentes com Sarcoidose no estadio III tinham pressões arteriais pulmonares elevadas em repouso e 100% durante o exercício. A TC do tórax pode ser útil para prever a presença de hipertensão arterial pulmonar em doentes com Sarcoidose pulmonar. As características na TC que sugerem hipertensão pulmonar incluem: diâmetro médio das artérias pulmonares superior a 29 mm; razão artéria segmentar-brônquio superior a 1:1 em três a quatro lobos; razão entre o diâmetro da artéria pulmonar principal e o da aorta ascendente superior a um. A hipertensão pulmonar é um preditor independente de mortalidade nos doentes com Sarcoidose candidatos a transplante pulmonar. Nalguns estudos foram notadas respostas a curto e longo prazo à implementação de vasodilatadores. (54)

Podem desenvolver-se **micetomas** nas lesões bolhosas dos pulmões (normalmente por infecção com *Aspergillus* spp). Os micetomas são geralmente encontrados nos lobos superiores em doentes Afro-Americanos com fibrose pulmonar avançada. Os doentes com micetomas têm um risco de morte aumentado devido a possível hemorragia severa (quando o *Aspergillus* invade as paredes dos vasos sanguíneos) ou devido a insuficiência respiratória pela fibrose subjacente. Os micetomas são a principal causa de hemoptises num doente com Sarcoidose. (46) É aconselhável ressecção cirúrgica em lesões localizadas. No entanto a cirurgia pode estar contra-indicada em doentes com envolvimento parenquimatoso severo ou aderências pleurais extensas. A embolização brônquica tem sido bem sucedida no controlo de hemorragias intratáveis. (54)

A **angeíte necrotizante sarcoide** foi descrita pela primeira vez em 1973 por Liebow. (62) Variante da Sarcoidose caracterizada por vasculite pulmonar, granulomas e nódulos pulmonares na radiografia torácica. Os achados histológicos incluem vasculite granulomatosa (artérias/ veias); granulomas confluentes não necrotizantes nos brônquios, bronquíolos e pulmões; grau variável de fibrose; necrose parenquimatosa extensa. Não ocorre vasculite sistémica. O prognóstico é excelente, resolvendo espontaneamente ou em resposta à terapêutica na maioria dos casos. (54)

As manifestações clínicas **pleurais**, tais como pneumotórax, derrames pleurais, quilotórax ou espessamento pleural ocorrem em 2 a 4% dos doentes. (54)

Raramente a fibrose extensa do mediastino ou de estruturas vasculares pode provocar **Síndrome da veia cava superior** por estenose e obstrução da veia. (54)

A Sarcoidose pulmonar tem sido associada a actividade pró-coagulante no LBA e foi descrita ocorrência de trombose em doentes com Sarcoidose na ausência de outros factores de risco conhecidos, o que levantou suspeitas sobre a existência de associação entre a Sarcoidose

e a **doença tromboembólica venosa**. No entanto não há evidências que confirmem esta associação. É de salientar que a apresentação da Sarcoidose pode mimetizar embolia pulmonar aguda (dor torácica de início súbito e dispneia acompanhadas por estudos de ventilação-perfusão sugestivos de embolia pulmonar). A avaliação subsequente com angiografia pulmonar ou cintigrafia com Ga<sup>67</sup> demonstra a existência de Sarcoidose pulmonar (e nalguns casos extra-pulmonar) com compressão das artérias pulmonares lobares ou segmentares por gânglios linfáticos aumentados. Para além disso os testes serológicos com determinação de D-dímeros podem contribuir para a dificuldade de diagnóstico, já que estes se encontram elevados em cerca de 40% dos doentes com Sarcoidose. Estudos revelaram correlação positiva entre a elevação dos D-dímeros e o envolvimento intersticial, diminuição da DLCO, níveis elevados de ECA no soro e presença de dispneia nos doentes com Sarcoidose. A Sarcoidose faz assim diagnóstico diferencial com embolia pulmonar aguda. (54)

O aparecimento de Sarcoidose ou uma recaída podem **complicar a terapêutica com IFN tipo 1** (IFN- $\alpha$  ou IFN- $\beta$ ), usada no tratamento da hepatite viral, esclerose múltipla e várias doenças auto-imunes e neoplasias. Esta terapêutica pode aumentar a resposta linfocítica Th<sub>1</sub> amplificando a inflamação granulomatosa. A maioria dos casos entram em remissão com a interrupção do fármaco ou com a redução da dose, mas pode ser necessário recorrer à corticoterapia nalguns doentes. (54)

#### 9.4. QUALIDADE DE VIDA NA SARCOIDOSE

A fadiga, as alterações do sono, o comprometimento de actividades da vida diária e a diminuição da capacidade de trabalho são problemas graves associados à Sarcoidose. Um estudo concluiu que as mulheres com Sarcoidose têm a sua qualidade de vida mais afectada que os homens. Devido às alterações do sono/descanso estes doentes costumam apresentar sintomas depressivos (prevalência entre 60 a 66%). Alguns estudos de caso em doentes com

Sarcoidose severa tratados com anti-TNF $\alpha$  indicaram diminuição da fadiga e melhoria da doença em geral. No entanto não existe tratamento específico para a fadiga. Devem ser desenvolvidos programas de reabilitação para melhor orientação dos doentes e uma qualidade de vida superior. (51)

Gvozdenovic *et al* demonstrou que os doentes com manifestações pulmonares e extra-pulmonares de Sarcoidose sentem-se mais fadigados, mais dispneicos e têm menos saúde e mais dificuldade nas actividades básicas do dia a dia do que aqueles que têm envolvimento pulmonar isolado. Surgiu a hipótese da fadiga, na Sarcoidose, ser causada por mediadores inflamatórios libertados pelos granulomas. A dor na Sarcoidose também parece estar relacionada com a fadiga. A dor, por si só, e a diminuição da mobilidade resultante podem contribuir para a fadiga. Para além disso, a ocorrência de fadiga e depressão pode dever-se ao acometimento do SNC. A diminuição da mobilidade, a depressão e o acometimento do SNC na Sarcoidose podem explicar porque é que a fadiga é mais intensa nos doentes com Sarcoidose pulmonar e extra-pulmonar. No entanto, uma vez que a dor, a diminuição da mobilidade e a depressão não foram medidas neste estudo esta hipótese permanece por testar. (63)

## 10. TRATAMENTO

### 10.1 CORTICOTERAPIA

Os corticoesteróides são a terapêutica de escolha na Sarcoidose progressiva e severa (pulmonar e extra-pulmonar). Os benefícios da corticoterapia a longo prazo são pouco claros, podendo ocorrer recaídas durante o desmame ou cessação destes fármacos. Não existem evidências de que a utilização de esteróides orais e o tratamento precoce alterem a progressão da doença. (64) No entanto, a interpretação da sua eficácia é muitas vezes limitada por estudos que usam populações heterogêneas de doentes, por altas taxas de remissão espontânea, pelo uso de doses e duração de tratamento diferentes, pela incapacidade de discriminação entre os efeitos da terapêutica e a história natural da doença e pela ausência de critérios validados de actividade da doença. (54)

A experiência clínica sugere que a corticoterapia é eficaz na doença activa sintomática pulmonar e extra-pulmonar. A decisão de tratar ou não requer uma avaliação cuidada da duração e severidade da doença, a probabilidade de ocorrência de remissão espontânea e os riscos associados à terapêutica. O tratamento é raramente necessário no estágio I da doença, mas uma prova terapêutica com corticoesteróides é aconselhável em doentes sintomáticos com infiltrados pulmonares progressivos ou persistentes ou alterações fisiológicas significativas. As modalidades terapêuticas alternativas estão reservadas aos doentes que não respondem à corticoterapia ou quando esta causa efeitos secundários intoleráveis. (54)

O tratamento com esteróides orais permite alívio dos sintomas respiratórios, melhoria dos achados radiográficos e das PFR. No entanto o reaparecimento dos sintomas e dos infiltrados na radiografia é frequente após suspensão do tratamento. A dose e a duração da terapêutica muitas vezes devem ser individualizadas. (3)

Verificou-se melhorias devidas à corticoterapia nos doentes em estadio II e III da doença, mas não nos doentes em estadio I. Realizou-se um estudo no qual os doentes do grupo controlo mostraram deterioração na radiografia do tórax no final do período de tratamento quando comparados com o grupo tratado. Não se verificou melhoria significativa na função pulmonar nos doentes tratados com corticoesteróides orais na maioria dos estudos. (64) (65)

Os sintomas ou achados que justificam a utilização de corticoterapia permanecem mal definidos. Se a Sarcoidose é moderada, como por exemplo, lesões na pele, irite/uveíte anterior, pólipos nasais ou doença das vias aéreas, podem ser apenas necessários corticoesteróides tópicos, na forma de cremes, gotas, sprays ou injeções o que simplifica o tratamento. (3)

Não existem evidências de que os esteróides inaláveis melhoram os achados radiográficos ou a função pulmonar, no entanto Alberts *et al* realizou um estudo onde se verificaram melhorias dos sintomas realizando tratamento com esteróides inaláveis durante seis meses. É hoje aceite que a Sarcoidose pulmonar tem um componente endo-brônquico, assim os esteróides inaláveis podem melhorar os sintomas, particularmente a tosse. Há que ter em atenção que a maioria dos doentes nos estudos realizados com esteróides inaláveis encontravam-se nos estadios I e II da doença e assim era menos provável que apresentassem melhorias significativas da doença. (66)

Os critérios da ATS/ERS/WASOG para uso de corticoterapia no tratamento da Sarcoidose são a existência de doença pulmonar sintomática progressiva; doença pulmonar assintomática com infiltrados persistentes ou perda progressiva da função pulmonar (diminuição da FVC  $\geq 10\%$  e/ou da DLCO  $\geq 15\%$ ); Sarcoidose cardíaca, do SNC ou ocular que não responde ao tratamento tópico; hipercalcemia sintomática ou severa ( $> 3.0 \text{ mM.L}^{-1}$ ); Sarcoidose noutra local progressiva ou sintomática. (67) As guidelines da BTS aconselham monitorização da função pulmonar (FVC e DLCO) durante seis meses antes de decidir que há de facto deterioração progressiva. (68)

Há no entanto outros critérios que podem ser utilizados, tais como a obstrução severa da via aérea na altura do diagnóstico ( $FEV_1$  inferior a 50% do previsto); evidência de fibrose pulmonar significativa e/ou progressiva no contexto de doença activa, hipercalcúria com nefrocalcinose ou disfunção renal; nefrite intersticial granulomatosa; envolvimento hepático com colestase intra-hepática, hipertensão portal ou insuficiência hepática; envolvimento da medula óssea com pancitopenia; acometimento cutâneo desfigurante; sintomatologia que reduz a qualidade de vida (febre, fadiga, perda de peso). (67)

A dose inicial de prednisolona oral recomendada pelas guidelines da ATS/ERS/WASOG para a Sarcoidose pulmonar é de 20 a 40 mg/dia ou o seu equivalente em dias alternados. A BTS sugere uma dose ligeiramente mais elevada, de 0,5 mg/kg/dia. (68) A SPP aconselha uma dose inicial de 30 a 40 mg/dia de prednisona ou 1 mg/kg/dia. (69) O regime em dias alternados é eficaz e tem menos efeitos adversos mas a adesão ao tratamento é menor. (67) Doses mais altas serão necessárias na Sarcoidose cardíaca, neurosarcoidose e envolvimento ocular. (3) A SPP sugere 40 a 100 mg/dia em caso de envolvimento cardíaco. Quando há envolvimento neuromeníngeo a dose diária deve ser superior a 40mg/dia e se não houver resposta devem ser usados pulsos endovenosos de 1g/semana durante 8 semanas. Se ocorre envolvimento ocular a dose inicial deve ser 60 a 100mg/dia, com redução em duas semanas para a dose de manutenção. (69) ATS/ERS/WASOG recomendam a reavaliação do doente após 1 a 3 meses do início de terapêutica. A BTS aconselha a reavaliação a partir das 4 semanas de terapêutica. (68)

Se os doentes não responderem após três meses de corticoterapia dificilmente responderão a um curso mais prolongado. Neste caso deve-se pensar em possíveis causas para ausência de resposta ao tratamento tais como presença de doença fibrótica irreversível, ausência de adesão do doente ao tratamento, dose inadequada ou resistência intrínseca aos corticoesteróides. (3)

Há consenso que nos doentes que respondem aos corticóides a dose deve ser reduzida gradualmente, até atingir a dose de manutenção. A ATS/ESR/WASOG sugerem uma dose de manutenção de prednisolona entre 5 a 10mg/dia (ou dose equivalente em dias alternados) e a BTS sugere uma dose de manutenção entre 5 a 15mg/dia durante vários meses antes de nova redução da dose. A SPP afirma que se deve fazer uma redução de 5mg/mês, até dose de manutenção de 10 a 15 mg/dia ou 0,25mg/Kg/dia, após um mês de terapêutica inicial já que por essa altura já deverá ter ocorrido melhoria sintomática. (69) A ATS/ERS/WASOG aconselham que a duração da corticoterapia seja igual ou superior a doze meses e sugerem que os corticoesteróides inaláveis podem ser úteis na Sarcoidose das vias aéreas. A BTS não aconselha o uso de corticoesteróides inaláveis como tratamento inicial em doentes assintomáticos mas sugere que o budesonido pode ter um papel importante na manutenção do tratamento em doentes com sintomas moderados que respondem à corticoterapia oral. (68)

Para suspensão da terapêutica a SPP recomenda uma redução progressiva de 5mg à dose diária com intervalos não inferiores a duas semanas. (69)

Os doentes devem ser seguidos para se excluir a ocorrência de recaídas após redução ou suspensão da corticoterapia. (3) Se ocorrer recaída o tratamento inicia-se de forma idêntica ao primeiro. Poder-se-á ponderar a instituição de uma dose de manutenção superior à do primeiro tratamento. (69) Nalguns doentes podem ocorrer recaídas sucessivas necessitando terapêutica de longa duração com dose baixa de corticoesteróides. (3) (69)

Nos doentes que necessitam terapêutica prolongada com uma dose de corticoesteróides igual ou superior a 20 mg/dia deve-se considerar a utilização de agentes anti-maláricos e citotóxicos. Nalguns casos refractários, pode-se realizar transplante devido a insuficiência orgânica. Estudos mostraram que o uso de hormona adrenocorticotrófica ou cortisona por curto período de tempo influencia favoravelmente os infiltrados na radiografia do

tórax e que o tratamento prolongado com cortisona resulta na remissão dos granulomas comprovada por biopsias sucessivas. (3)

## 10.2. AGENTES CITOTÓXICOS E IMUNOSSUPRESSORES

Fármacos imunossupressores e citotóxicos são utilizados em doentes com Sarcoidose severa, multissistémica (principalmente na neurosarcoidose) e na Sarcoidose crónica (>2 anos de duração). Também são usados quando há deterioração progressiva apesar do uso de corticoterapia (2 a 8% dos doentes) ou quando os seus efeitos secundários são intoleráveis, desempenhando neste caso o papel de agentes poupadores de corticoesteróides. (70)

Com base na segurança e eficácia, o **metotrexato** e a **azatioprina** são os fármacos preferidos desta categoria. A **ciclofosfamida** deve ser utilizada em casos refractários aos fármacos atrás mencionados.

Estes fármacos têm vários efeitos secundários. Alguns são comuns a todos eles, tais como toxicidade hematológica e gastrointestinal, a teratogenicidade e a carcinogenicidade (aumento do risco de doenças linfoproliferativas e de carcinomas). Os doentes devem ser estudados regularmente de modo a excluir toxicidade da medula óssea. Alguns autores recomendam biopsia do fígado após cada dose cumulativa de 1 a 1,5g, para controlar a hepatotoxicidade. Náuseas e vômitos podem ocorrer como efeito secundário de qualquer agente citotóxico mas são normalmente dose-dependentes. Estão também associados a menopausa precoce e aspermia. Se há intuito de engravidar deve-se esperar pelo menos seis meses a partir da última dose de tratamento. Após o uso de terapêutica citotóxica o risco de malformações fetais aumenta. (3)

O **metotrexato** é um antagonista do ácido fólico e é utilizado na Sarcoidose cardíaca, pulmonar, cutânea e do SNC. Baughman realizou um ensaio clínico randomizado com metotrexato e demonstrou que o grupo que usou este fármaco necessitou de doses

significativamente inferiores de corticoesteróides do que o grupo controlo. No entanto não encontrou diferenças na função pulmonar, na radiografia do tórax, na sintomatologia e nos efeitos adversos entre o grupo com metotrexato e o grupo controlo. (71)

Os fármacos anti-maláricos mais usados no tratamento da Sarcoidose são a **cloroquina e a hidroxicloroquina**. Normalmente notam-se melhorias nas lesões pulmonares e cutâneas. São menos eficazes em doentes com lesões acentuadas na radiografia torácica. (3)

Realizaram-se dois estudos clínicos randomizados com cloroquina os quais demonstraram poucas evidências da sua eficácia na Sarcoidose pulmonar. Baltzan verificou que a cloroquina reduz o declínio do FEV<sub>1</sub> e da DLCO. (72) No estudo realizado pela BTA, no qual se comparou a radiografia torácica em diferentes tempos do tratamento, não se encontraram diferenças entre o grupo tratado com cloroquina e o grupo controlo aos doze meses. Também não se verificaram melhorias na dispneia nesse período de tempo, mas em contrapartida verificaram-se imensos efeitos adversos no grupo tratado. (73)

A cloroquina e hidroxicloroquina são eficazes no controlo da Sarcoidose do SNC em doentes que não responderam ou não toleraram a corticoterapia. (74) São também úteis em doentes com lúpus *pérnio* ou hipercalcemia, no entanto, devido ao risco de retinopatia a duração do tratamento com estes fármacos não deve exceder seis meses. A Hidroxicloroquina tem menos risco de provocar toxicidade ocular. Causa degradação hepática da insulina, suprime a gliconeogénese e aumenta a utilização de glicose pelos tecidos o que pode ser benéfico em doentes com diabetes *mellitus* e Sarcoidose moderada. (3)

O agente anti-fúngico **cetoconazol**, um conhecido inibidor do citocromo P-450 esteróide oxidase, baixa a 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D circulante e os níveis de cálcio sanguíneos em doentes com hipercalcemia devida a Sarcoidose. (3)

Outros fármacos como a **ciclosporina** foram propostos em casos refractários, no entanto esta tem uma eficácia limitada na Sarcoidose pulmonar e a sua alta toxicidade limita o seu uso. (3) Realizou-se um ensaio clínico randomizado utilizando ciclosporina A em doentes com Sarcoidose pulmonar progressiva no qual não se identificou nenhum benefício no grupo tratado com ciclosporina e prednisona quando comparado com o grupo tratado apenas com prednisona. Por sua vez os efeitos adversos foram mais acentuados. (75) Mostrou-se no entanto que este fármaco pode ajudar doentes com neurosarcoidose refractária, quando o tratamento com corticoesteróides e outros agentes imunossuppressores falhou. (3)

A radioterapia pode ser utilizada nalguns casos de neurosarcoidose progressiva. Também foi descrita a utilização de melatonina, talidomida e pentoxifilina na Sarcoidose.

Maganiello verificou que as doses necessárias de esteróides eram mais baixas nos doentes tratados com **pentoxifilina**, um inibidor de TNF. A taxa de recaídas também foi menor no grupo tratado com pentoxifilina do que no grupo controlo. No entanto os efeitos adversos limitam o uso do fármaco por longos períodos de tempo. (76)

Em doentes com fibrose, muitas vezes surgem bronquiectasias sendo necessária antibioterapia. Uma complicação específica das bronquiectasias é o aspergiloma que pode causar hemoptise massiva. Nestes casos usa-se o fármaco anti-fúngico **itraconazol**. Ressecção cirúrgica e embolização das artérias brônquicas demonstraram eficácia nalguns doentes. (3)

### 10.3. TRATAMENTO DA HIPERCALCEMIA/HIPERCALCIURIA

É normalmente aceite que uma concentração sanguínea de cálcio superior a 3mmol/L ou evidências de complicações renais são indicações para iniciar terapêutica. No entanto doentes com hipercalcemia superior a 3mmol/L sem complicações, provavelmente não requerem tratamento imediato pois os níveis de cálcio flutuam. Ainda assim devem ser sujeitos a um seguimento apertado. (38)

Como os doentes com Sarcoidose têm alterações do metabolismo da vitamina D é aconselhável monitorizar os níveis de cálcio. O controlo da hipercalcemia de baixo grau assintomática tem como objectivo a prevenção de complicações ósseas ou renais a longo prazo. O doente deve evitar dieta rica em cálcio, suplementos de cálcio e exposição prolongada à luz solar e deve manter um consumo de água superior a 2L/dia. Estas precauções devem ser tomadas porque mesmo os doentes com Sarcoidose normocalcemicos podem desenvolver hipercalcemia, litíase renal e insuficiência renal a qualquer momento. (48)

O tratamento da hipercalcemia severa (rara na Sarcoidose) envolve hidratação para correcção da depleção de volume, diurético da ansa para promover a excreção renal de cálcio e corticoesteróides (reduzem a absorção gastro-intestinal de cálcio, inibem a função osteoclástica e são potentes inibidores da  $1\alpha$ -hidroxilase nos macrófagos). (38)

A prednisona na dose de 20 a 40mg/dia é o fármaco de escolha. Instituir corticoterapia provoca uma diminuição da  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  circulante relativamente rápida e uma diminuição do cálcio em três a cinco dias. Segue-se a diminuição da excreção urinária de cálcio, dentro de sete a dez dias. Se os níveis de cálcio sanguíneos não normalizarem após duas semanas de tratamento o médico deve excluir a existência de co-morbilidades, tais como hiperparatiroidismo, carcinoma, linfoma ou mieloma. Quando os valores de cálcio no sangue voltam ao normal, a dose de prednisona pode ser reduzida. O cálcio sanguíneo deve ser determinado com relativa frequência. (48) Como os corticoesteróides podem exacerbar a hipercalciúria deve-se repetir a medição da excreção de cálcio na urina das 24h pouco tempo após o início da terapêutica. (38)

Em doentes cuja única indicação para iniciar corticoesteróides é a hipercalcemia e em doentes que não toleram ou não respondem à corticoterapia pode-se iniciar a terapêutica com cetoconazol (imidazol anti-fúngico que causa inibição da  $25\text{(OH)D-}1\alpha$ -hidroxilase). A

combinação de cetoconazol e corticoesteróides para tratamento da hipercalcemia permite diminuir significativamente a dose dos últimos. Hidroxicloroquina também inibe a 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroxilase e deve ser considerada em doentes que são intolerantes ao cetoconazol. O metotrexato e a azotioprina são frequentemente usados como terapêutica adjuvante pois apesar de não terem efeito directo no metabolismo do cálcio podem ajudar a controlar a hipercalcemia reduzindo a quantidade de granulomas. (38)

A calcitonina, a indometacina, os bifosfonatos, o nitrato de Gálio, a plicamicina e o fosfato (oral e intra-venoso) não estão indicados na Sarcoidose. (48)

A hipercalciúria crónica necessita sempre de correcção. (48) Pensa-se que a hipercalciúria se deve ao facto da capacidade reabsortiva tubular de cálcio ser excedida. O controlo da hipercalciúria, mantendo um volume urinário elevado e diminuindo a exposição à luz solar, permite minimizar o risco de nefrolitíase. Os corticoesteróides também reduzem a hipercalciúria por inibição da síntese de calcitriol. Se a única indicação para corticoterapia for hipercalciúria deve-se fazer prova terapêutica com tiazida, que actua no túbulo contornado distal inibindo a excreção de cálcio pois demonstrou-se em dois estudos randomizados que reduz o risco de nefrolitíase recorrente em cerca de 50%, na hipercalciúria idiopática. (38) Os cálculos renais devidos a hipercalciúria persistente não tratada podem ser abordados por litotricia extra-corporal antes de recorrer à cirurgia. (48)

#### **10.4. TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE**

A terapêutica com corticoesteróides aumenta o risco de osteoporose. No entanto, após a paragem da corticoterapia a osteoporose parece ser reversível pelo menos em doentes com menos de 50 anos. (3) Quando os doentes fazem doses superiores a 15mg/dia durante períodos superiores a seis meses, que os coloca em alto risco de desenvolver osteoporose, deve realizar-se densitometria óssea da coluna lombar e da cabeça do fémur. (38)

Para além da investigação rotineira de causa secundária de osteoporose (hipogonadismo, osteomalacia, mieloma e tirotoxicose) deve determinar-se a excreção de cálcio na urina das 24 horas. Deve-se tratar primeiro a hipercalciúria significativa e só depois iniciar terapêutica para a osteoporose. (38)

Alguns médicos usam suplementos de vitamina D e cálcio nos doentes com Sarcoidose na esperança de que assim possa ser prevenida ou revertida a osteoporose, resultante da própria inflamação da doença ou do uso de corticoesteróides. No entanto, o metabolismo do cálcio nos doentes com Sarcoidose está alterado. Para além de não existir nenhuma evidência clínica de que o uso destes suplementos seja benéfico na osteoporose da Sarcoidose, como a utilização de vitamina D causa muitas vezes o aumento acentuado da  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ , pode levar a um aumento da reabsorção óssea, aumentando o enfraquecimento ósseo. Os corticoesteróides reduzem a formação de osso novo por redução de Cbfa1, TGF- $\beta$ -R-1, BMP-2, IGF e do índice de apoptose. Nenhum destes efeitos se relaciona directamente com o metabolismo do cálcio. Assim, suplementos de cálcio não terão qualquer impacto nos processos osteoporóticos por utilização de esteróides. (39)

Manter os níveis de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  controlados resolve a maioria dos sintomas neurais incomodativos, tais como a fadiga, a irritabilidade, o pânico, a depressão e as alterações do sono. Suplementos de vitamina D normalmente pioram estes sintomas. (39)

## 10.5. TRATAMENTO DA FADIGA

Devem pesquisar-se sintomas sistémicos, tais como mialgias e fadiga, nos doentes com Sarcoidose. Doentes com estes sintomas ou com insuficiência respiratória significativa podem beneficiar de fisioterapia respiratória. Hipoxemia em repouso ou com o exercício pode beneficiar com oxigenoterapia. (3)

Não existe tratamento efectivo para a fadiga na Sarcoidose. Vários estudos de caso em doentes com Sarcoidose tratados com anti-TNF- $\alpha$  mostraram grandes reduções na fadiga. No entanto, por razões óbvias este tipo de fármacos não deve ser administrado a doentes que sofrem exclusivamente de fadiga sem outras evidências de actividade da doença. Quando a fadiga tem uma causa psicológica parcial vários tratamentos estão disponíveis. Aos doentes com depressão clínica podem ser administrados anti-depressivos. Terapia cognitiva pode ser útil. Programas de treino físico podem melhorar a tolerância ao exercício nestes doentes. (51)

## **10.6. ANTI-OXIDANTES**

Boots verificou que a defesa anti-oxidante endógena está reduzida na Sarcoidose devido ao stress oxidativo subjacente à patologia da doença. No seu estudo demonstra que os doentes com Sarcoidose podem beneficiar de suplementos com anti-oxidantes tais como a quercitina que aumenta a protecção contra as espécies reactivas de oxigénio e reduz a inflamação. (77)

## **10.7. TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Transplantes de pulmão e de outros órgãos foram realizados com sucesso em doentes com Sarcoidose em estadio final. Infelizmente, lesões recorrentes de Sarcoidose foram descritas nos órgãos doados. No entanto a imunossupressão pós-transplante parece controlar o reaparecimento de Sarcoidose. (3)

O transplante de pulmão (uni ou bilateral) é uma opção viável em doentes com Sarcoidose refractária ao tratamento médico e em fase terminal. Através de dados recolhidos pela ISHLT verificou-se que a Sarcoidose foi a causa de transplante pulmonar em cerca de 287 doentes (2,6% do total dos transplantes) entre 1995 e Junho de 2003. (78) A taxa de mortalidade dos doentes com Sarcoidose à espera de transplante é elevada (27 a 53%). (54)

## 11. SEGUIMENTO

O seguimento deve ser apertado nos primeiros dois anos após o diagnóstico da doença para se determinar o prognóstico e a necessidade ou não de recorrer a terapêutica farmacológica. A doença em estadio I deve ser reavaliada de seis em seis meses. Avaliações mais frequentes, a cada três ou quatro meses, são necessárias nos estadios II, III ou IV. (3)

Intervenção terapêutica deve ser considerada em doentes com Sarcoidose activa severa ou progressiva. Todos os doentes, independentemente do estadio radiográfico devem ser seguidos no mínimo durante três anos após suspensão da terapêutica. Reavaliações subsequentes serão necessárias se há reaparecimento dos sintomas, se surjem novos sintomas ou se há envolvimento extra-pulmonar. (3)

Doentes com Sarcoidose assintomática em estadio I não necessitam terapêutica, devem no entanto, ser sujeitos a reavaliação anual. Independentemente de terem realizado ou não terapêutica farmacológica, todos os doentes com Sarcoidose nos estadios II, III ou IV devem ser seguidos *ad eternum*, no entanto o seguimento dos doentes com Sarcoidose em remissão após corticoterapia deve ser mais apertado, devido à alta taxa de recaídas neste contexto. Pelo contrário, progressão da doença ou recaída clínica é pouco frequente entre os doentes com remissão espontânea da doença. Doentes com acometimento extra-pulmonar severo requerem seguimento a longo prazo, independentemente do estadio na radiografia. (3)

Durante o seguimento todos os doentes devem ser submetidos a reavaliação periódica dos seus sintomas, a repetição do exame físico, a radiografia torácica e a espirometria. Outros estudos poderão ser necessários dependendo do envolvimento orgânico inicial e de novos achados/sintomas. Por exemplo, doentes com dispneia ou alterações da função pulmonar requerem testes específicos, incluindo TC torácica e testes cardiopulmonares em exercício. (3)

Após um a três meses do início da terapêutica deve ser avaliada a resposta do doente.

(3) Muitos doentes sob corticoterapia sentem-se subjectivamente melhores, no entanto, apesar da melhoria dos sintomas clínicos ser um importante indício de que houve resposta, deve recorrer-se a dados objectivos. A radiografia do tórax pode mostrar resolução da doença parenquimatosa. As PFR também oferecem dados objectivos de melhoria. (2)

Sabe-se que 80% dos doentes sem evidências radiográficas de Sarcoidose têm FVC normal e 70% têm DLCO normal; 35% dos doentes com evidência radiográfica de Sarcoidose têm FVC normal e 34% têm DLCO normal; as PFR têm pouca correlação com a severidade histológica da doença, mas no geral permitem distinguir os extremos da doença, severa ou ligeira; não existe diferença conhecida entre a história natural da doença em estadio I com função pulmonar normal e em estadio I com alteração da função pulmonar; não existem critérios baseados nos resultados das PFR que permitam ao médico prever a evolução ou resposta ao tratamento; dois terços dos doentes têm declínio simultâneo da FVC e da DLCO; a DLCO e a FVC vão evoluir em direcções opostas em menos de 5% dos doentes, os restantes têm alterações apenas numa das medidas; 67% dos doentes com melhorias na radiografia (espontâneas ou por corticoterapia) têm um aumento da CVF e 45% têm melhorias da DLCO (menos de 5% dos doentes com melhorias na radiografia exibem diminuição coincidente da CVF ou da DLCO). (79)

Para formulação de possíveis protocolos de seguimento do doente com Sarcoidose é importante ter em conta que os médicos sobrevalorizam as PFR no seguimento de doentes com Sarcoidose. É importante ter presente que os resultados das PFR por si só raramente podem ser traduzidos de imediato em decisões clínicas; que os dados sobre a função pulmonar devem ser suplementares a informações radiológicas e sintomáticas para poderem ser úteis na tomada de decisões; que o principal papel das PFR é determinar as alterações durante a evolução da

doença através de medições sequenciais, comparando os dados do mesmo indivíduo ao longo do tempo. (79)

O doseamento de ECA no soro pode ser útil no seguimento do doente com Sarcoidose para avaliar a resposta ao tratamento e para prever uma possível recaída. Um doente com ECA inicialmente normal ou pouco elevada terá tendência a evoluir favoravelmente (este é um dos critérios usados para não iniciar corticoterapia, no entanto o quadro clínico prevalece sobre este dado); se a ECA estiver elevada há uma maior probabilidade de mau prognóstico (deve fazer-se corticoterapia e avaliar regularmente a evolução). No entanto alguns doentes têm valores de ECA reduzidos devido a factores iatrogénicos, genéticos ou por lesão do endotélio vascular, o que limita o seu uso como marcador da actividade da doença. (47)

Os corticoesteróides geralmente diminuem a ECA por redução dos granulomas e retardamento do processo de activação celular; assim as medições da ECA permitem adequar a dosagem de fármaco. Níveis de ECA que voltaram ao normal e inexistência de lesões residuais radiológicas são indicadores de que os corticoesteróides podem ser interrompidos. A ECA deverá ser doseada regularmente, nova elevação, na ausência de sinais radiológicos, pode sinalizar reactivação da doença ou doença extra-pulmonar. (47)

O  $Ga^{67}$  é captado pelos granulomas activos, no entanto o uso rotineiro de cintigrafia não é recomendado devido à exposição à radiação. (3) A presença de captação de  $Ga^{67}$  após a descontinuação da terapêutica com corticoesteróides pode ser útil para confirmar recaídas em casos duvidosos, no entanto não fornece dados sobre a necessidade de reintroduzir os corticoesteróides. Não está provada a utilidade da cintigrafia com  $Ga^{67}$  na presunção do prognóstico e não deve ser utilizada para decisões terapêuticas. No seguimento dos doentes com Sarcoidose pulmonar a cintigrafia com  $Ga^{67}$  pode ser útil para distinguir fibrose de

inflamação activa, confirmando recaídas após tratamento e determinando a actividade da doença na fase de pré-transplante pulmonar. (58)

O LBA permite avaliar a resposta imune celular alveolar. Alguns autores quantificam a intensidade da alveolite a partir da percentagem de células T, especificamente as célula  $CD4^{+}$  e usam esta medida como marcador da actividade da doença. Análises sequenciais do LBA podem ajudar a ajustar a terapêutica. No entanto, não existem dados conclusivos sobre a eficácia do LBA na previsão de resposta aos esteróides nos doentes com Sarcoidose. (3) A maioria dos estudos não encontrou correlação significativa entre a razão  $CD4^{+}/CD8^{+}$  no LBA e a evolução ou resposta ao tratamento, na Sarcoidose. (54)

Turner-Warwick et al concluiu que o uso rotineiro de cintigrafia com  $Ga^{67}$ , a contagem de linfócitos no LBA e o doseamento da ECA não são mais sensíveis que a realização esporádica de radiografias e PFR na monitorização dos doentes durante a corticoterapia. (80)

Demonstrou-se que a TC de alta resolução é o instrumento mais apropriado para avaliar as alterações patológicas e funcionais associadas à actividade inflamatória da Sarcoidose. (58) Um estudo recente avaliou a TC inicial e as de seguimento em 40 doentes com Sarcoidose pulmonar. Verificou-se que um padrão predominantemente nodular ou com múltiplos nódulos grandes na TC tem tendência a resolver ou a tornar-se mais discreto durante o seguimento, tendo assim um bom prognóstico. Padrões com conglomerados de opacidades podem tornar-se mais discretos mas é comum evoluírem para deformação brônquica e declínio da razão  $FEV_1/FVC$ , tendo assim pior prognóstico. Opacidades em vidro despolido e consolidações evoluem para padrão em favo de mel com declínio da FVC. Conclui-se assim que o padrão predominante na TC inicial correlaciona-se com o prognóstico na Sarcoidose pulmonar. (81)

Kabitz *et al* realizou um estudo usando testes não volitivos (independentes da cooperação e motivação do doente) em associação com testes volitivos de força muscular

inspiratória nos doentes com Sarcoidose e verificou que há comprometimento da força muscular inspiratória detectável com fiabilidade pelos testes não volitivos. Quando este comprometimento está presente parece ser um factor importante de dispneia durante o exercício e de capacidade de exercício reduzida, afectando negativamente a qualidade de vida destes doentes. (82) Existem alterações nos testes de exercício cardiopulmonares em 28 a 47% dos doentes com Sarcoidose. É comum a existência de restrição ventilatória, de aumento da razão espaço morto/volume corrente ou de um gradiente alvéolo-arterial de  $O_2$  aumentado. A intolerância ao exercício nos doentes com Sarcoidose sem lesões pulmonares pode dever-se a alterações na resposta cardíaca (ritmo e força de contracção) ao exercício. A dessaturação arterial induzida pelo exercício está relacionada com a redução da DLCO e é rara nos doentes em estadio I ou com DLCO mantida. Apesar dos testes de exercício cardiopulmonares serem mais sensíveis na determinação da capacidade de exercício e de trabalho do doente com Sarcoidose do que as PFR estáticas, o seu valor prático é limitado. A espirometria e a oximetria são suficientes para seguir a evolução da doença.

Nos doentes com Sarcoidose mais severa, o teste de seis minutos de caminhada pode ser usado. (54) Este apresenta-se reduzido na maioria dos doentes. Vários factores tais como FVC,  $SpO_2$  durante o exercício e o sentimento subjectivo de saúde pelo doente estão associados a essa redução. Os resultados no teste de seis minutos de caminhada e a avaliação da qualidade de vida são úteis na determinação do estado funcional do doente com Sarcoidose. (83)

Queixas diárias de dispneia, fadiga, fraqueza musculo-esquelética e respiratória, intolerância ao exercício e qualidade de vida reduzidos foram descritas nos doentes com Sarcoidose independentemente da existência de alterações da função pulmonar. A inactividade física pode ser a causa destas queixas. Os doentes com Sarcoidose podem beneficiar de um programa de treino intensivo que mostrou melhorar a capacidade de exercício, a função

musculo-esquelética e as queixas de fadiga e dispneia em doentes com outras doenças crónicas. Para além disso, alguns doentes com Sarcoidose podem beneficiar de opções terapêuticas adicionais tais como aconselhamento psicossocial, intervenções na dieta e oxigénio suplementar. (84)

### **11.1. O PAPEL DO MÉDICO DE FAMÍLIA**

Os doentes com Sarcoidose são afectados fisicamente e também emocionalmente pela doença. Vários problemas psicossociais se associam à Sarcoidose já que esta afecta as pessoas durante o período mais produtivo das suas vidas. (85)

A capacidade de comunicação do médico é essencial para reconhecer e lidar com a vertente psicossocial na doença. A prevalência de depressão no doente com Sarcoidose pode chegar aos 60%. Uma relação de suporte com médico de família possivelmente melhora o prognóstico e facilita a colaboração de outros especialistas envolvidos no tratamento do doente. As dificuldades psicossociais podem levar a um aumento de 50% no número de consultas de medicina familiar necessárias para um doente com Sarcoidose e podem causar alterações funcionais semelhantes ou mais acentuadas do que as dos doentes com queixas estritamente físicas. (85)

O médico de família tem também o papel de educar o doente sobre a etiologia indeterminada da doença, o seu prognóstico e as opções terapêuticas, incluindo riscos e benefícios. Perceber o modelo de explicação usado pelo doente para a sua doença, o seu nível sociocultural e os seus medos e preocupações pode ajudar a delinear um plano adequado, principalmente quando é necessário recorrer a testes invasivos como biopsia por broncofibroscopia ou a corticoterapia. (85)

## 12. CONCLUSÃO

A Sarcoidose é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida que afecta principalmente os pulmões. Sabe-se que factores ambientais, genéticos, étnicos e familiares podem afectar a expressão da doença. Muitas dúvidas permanecem sobre o mecanismo envolvido na destruição inflamatória que ocorre nos granulomas não caseosos na Sarcoidose. A formação dos granulomas depende de vários factores: secreção local de IFN- $\gamma$ , expressão de citocinas quimiotáticas pelos monócitos e linfócitos e quimioatração de células T e monócitos que podem influenciar a diferenciação e a activação celular. Como potenciais causas das lesões inflamatórias temos a síntese excessiva de factores quimiotáticos ou o subsequente influxo, imobilização, apoptose, efluxo e recirculação de células activadas. Qualquer uma destas etapas seria um possível alvo para novas terapêuticas. São necessários estudos sobre a resposta inflamatória para se identificarem os factores responsáveis pela acumulação das células T e monócitos nas lesões e a melhor terapêutica para neutralizar os factores quimiotáticos ou bloquear a sua interacção com os receptores. Se esta abordagem fosse bem sucedida poderia evitar a necessidade de identificação do agente etiológico ou do genótipo HLA do hospedeiro. Dois desafios no controle da resposta granulomatosa são a identificação de inibidores selectivos que não afectem a resposta imune a outros agentes e a identificação e utilização de terapêuticas dirigidas aos órgãos envolvidos pela doença.

É importante determinar se a resposta granulomatosa da sarcoidose se deve a um agente infeccioso desconhecido. É possível que o pulmão seja o local de entrada do agente com disseminação e infecção sistémica subsequente, ou que os locais cronicamente inflamados resultem de *clearance* inadequada ou de tropismo de algum agente infeccioso. É necessário melhorar as técnicas de isolamento de microorganismos. Vários vírus e bactérias foram

associados à patogénese da sarcoidose no entanto nunca se conseguiu provar associação inequívoca entre estes agentes e a sarcoidose.

Estudos imunológicos e moleculares recentes fizeram ressurgir o interesse pelo papel da micobacteria na Sarcoidose. Estudos moleculares futuros devem incluir controlos positivos e negativos com fenótipo patológico semelhante ao da Sarcoidose. Estudos futuros sobre a resposta imunológica aos antígenos bacterianos nos doentes com Sarcoidose devem incluir correlação genética entre o antígeno reconhecido e um fenótipo clínico em particular.

Enquanto os factores ambientais envolvidos na sarcoidose permanecem por definir, a raça e a história familiar da doença foram identificadas como factores de risco para o seu desenvolvimento, o que apoia a existência de susceptibilidade genética. A agregação familiar e as diferenças epidemiológicas relacionadas com a raça estão já documentadas. A região do MHC no cromossoma 6p é um importante alvo de investigação. Estudos sugerem que genes que codificam a porção HLA do MHC têm um papel importante na determinação do risco e do curso clínico da Sarcoidose.

A Sarcoidose permanece um diagnóstico por exclusão. Baseia-se numa apresentação clínica típica, na imagiologia, nos estudos funcionais, nas análises sanguíneas compatíveis e na biopsia que demonstra granulomas não caseosos e na exclusão de infecção fúngica ou micobacteriana. Novas abordagens de diagnóstico baseadas na tecnologia genética e proteómica emergentes devem ser consideradas.

Não é clara a razão porque alguns doentes têm um prognóstico favorável sem aparente progressão da doença e outros desenvolvem danos focais ou multi-orgânicos extensos. Deverão ser realizados estudos nesta área.

A Sarcoidose está também associada a um aumento do risco de depressão. Este facto é importante no seguimento e apoio ao doente com Sarcoidose.

A avaliação laboratorial da actividade da doença baseia-se em testes inespecíficos. É importante descobrir biomarcadores mais específicos para avaliar a actividade da doença, para diferenciar entre Sarcoidose em remissão ou crónica e para prever a susceptibilidade e o prognóstico.

O tratamento dos doentes com sarcoidose permanece controverso. A terapêutica de base continua a ser o uso de corticoesteróides orais. A corticoterapia está claramente indicada nalgumas manifestações da Sarcoidose tais como envolvimento de órgãos tais como o coração, os nervos cranianos e o olho. Quando o envolvimento do pulmão é moderado ou não progressivo os benefícios são menos óbvios, não sendo claro se estes ultrapassam os riscos associados ao tratamento.

Sabe-se que a patogénese da sarcoidose envolve resposta imune Th1 a antígenos. O tratamento convencional baseia-se na atenuação da formação de granulomas com anti-maláricos que inibem a apresentação do antígeno ou com agentes anti-inflamatórios não específicos tal como glicocorticóides, metotrexato ou azatioprina. Agentes anti TNF- $\alpha$  tais como pentoxifilina, talidomida, entanercept e remicade mostraram recentemente utilidade na Sarcoidose. O surgimento de novas terapêuticas depende de avanços no conhecimento dos processos imunológicos característicos de cada estadio da doença.

O NHLBI formulou as seguintes recomendações para futuras pesquisas (86):

1. Criar um banco de tecidos para recolha de tecido pulmonar, células do LBA, gânglios linfáticos entre outros o que vai permitir a aplicação de novas tecnologias (genéticas, proteómicas, histopatológicas ou moleculares) na investigação da patogénese da doença.

2. Identificar factores genéticos envolvidos na sarcoidose usando abordagens que incluam estudos em humanos e em modelos animais. Realizar estudos para compreender as interacções gene-gene e gene-ambiente na Sarcoidose.

3. Estudar a imunopatogenese da sarcoidose para identificação de possíveis alvos de novas terapêuticas que poderão ser sujeitas mais tarde a ensaios clínicos. O papel dos factores predisponentes, os componentes imunes dos granulomas e os defeitos da resposta imune que geram susceptibilidade para a sarcoidose precisam de ser avaliados.

4. Melhorar o seguimento do doente com Sarcoidose. Deve-se prestar mais atenção à formação dos médicos dos cuidados de saúde primários sobre o seguimento adequado destes doentes, incluindo quando se devem referenciar ao especialista. Novas abordagens serão necessárias para o diagnóstico de casos de sarcoidose e para detecção de aglomerados de casos. Possível colaboração com o CDC e o registo de doentes devem ser ponderados. Marcadores mais específicos para avaliar a actividade da doença e predizer o prognóstico podem ajudar no seguimento dos doentes com Sarcoidose.

5. Realizar ensaios randomizados controlados usando novas terapêuticas. Ensaios usando corticoterapia associada ou não a outra terapêutica também devem ser considerados.



### 13. PROPOSTA DE PROTOCOLOS DE ABORDAGEM

O Instituto de Medicina definiu protocolos (*guidelines*) como ‘conjunto de afirmações organizadas de forma a ajudar o médico e o doente a tomar as decisões apropriadas em situações clínicas específicas’. Oferecem informação concisa sobre quais os testes de rastreio ou diagnósticos que devem ser utilizados, quais as intervenções médicas ou cirúrgicas que devem ser implementadas, qual a duração adequada de internamento e outros pormenores da prática clínica. (87)

Os protocolos são uma ferramenta que torna os cuidados ao doente mais consistentes e eficientes, encurtando a distância entre a prática médica e a evidência científica. O principal benefício do seu uso é a potencial melhoria da qualidade dos cuidados prestados ao doente e dos resultados desses mesmos cuidados. Poderá mesmo verificar-se diminuição na morbilidade/mortalidade e melhorias na qualidade de vida dos doentes. Permitem ainda que doentes com a mesma clínica recebam os mesmos cuidados independentemente do hospital a que recorrem ou do médico que os assiste.

Tendo em conta que muitos dos protocolos podem ser consultados pelo doente, (panfletos, publicações em revistas, páginas na internet...) vão permitir que este esteja melhor informado sobre as opções disponíveis e adequadas ao seu caso. O doente poderá assim tomar decisões mais conscientes e informadas sobre a sua saúde.

Na Sarcoidose a disponibilidade de protocolos seria importante uma vez que ainda não existe consenso sobre as melhores atitudes a tomar em áreas como o diagnóstico, o tratamento e o seguimento. No entanto, os vários estudos disponíveis sobre esta doença permitem encontrar algumas respostas possíveis, baseadas na evidência, no que respeita a estas problemáticas.

## 13.1. DIAGNÓSTICO

**História clínica compatível:** dispneia, tosse seca e dor torácica (30%), uveíte, linfadenopatias, eritema nodoso, lúpus *pérnio*... (46) excluir exposição ao berílio/fármacos que possam induzir granulomatoses (3)

### Radiografia torácica:

linfadenopatias hilares bilaterais e paratraqueais ou infiltrados difusos. (53)  
Padrões possíveis: reticulo-nodular, micronodular, acinar, focal. (54)

**Hemograma:** anemia (4-20%), leucopenia (40%) (3)

**VS:** sem alterações (48)

**Bioquímica:** hipercalcemia (2-10%), (48)  
hiperproteinemia com hipergamaglobulinemia (20-80%) (1) creatinina aumentada (47), ECA elevada (60%) (1) FA aumentada (20%) (47)

**Urinalise:** cálcúria nas 24h (40%) (48)

**PFTs:** diminuição dos volumes pulmonares e da DLCO (46)  
hiperreactividade brônquica (20%) (3)

- Excluir outras causas de hipercalcemia
- Excluir tipos comuns de imunodeficiência/ linfoma

### SE ACHADOS COMPATÍVEIS COM SARCOIDOSE

**Broncofibroscopia:** lesões endobrônquicas (50%)

**LBA:** Linfocitose (90%), razão CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> aumentada (se >3,5 consistente com o diagnóstico) (56)

**Biopsia:** Granulomas não caseosos (54) (55)

- Transbrônquica (4-6 amostras)
- Endobrônquica (lesões na mucosa)
- Transbrônquica por aspiração com agulha fina ou ecoguiada (linfadenopatias)

Se alterações no Rx/TC torácicos e biopsias transbrônquica normais:

**Biopsia por mediastinoscopia**  
(adenopatias mediastínicas)

**Biopsia por toracoscopia ou toracotomia**

Se confirmação histológica

### SE ACHADOS CLÍNICOS OU RADIOGRÁFICOS ATÍPICOS OU PESQUISA DE COMPLICAÇÕES

**TC:** permite distinguir fibrose de inflamação activa

Achados típicos: linfadenopatias mediastínicas e hilares bilaterais com predomínio no lobo superior a acentuação do padrão vascular peri-brônquico e micro-nódulos subpleurais (81)

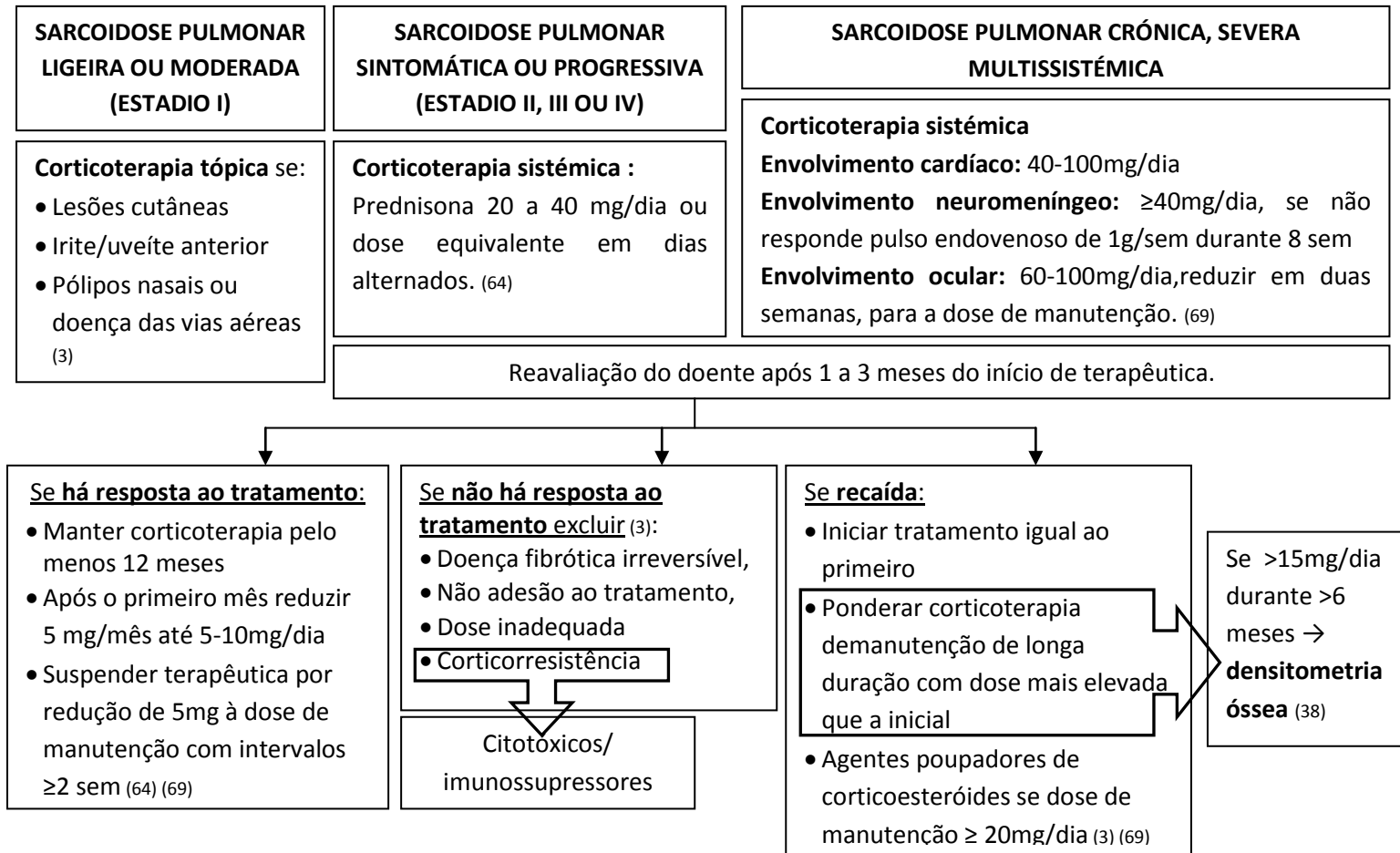
**Excluir doenças capazes de produzir quadro clínico/histológico semelhante:** (3)

- Hemocultura e estudos microbiológicos com corantes para fungos e bacilos ácido álcool resistentes (febre/ lesões necróticas na biopsia)
- Uso de fármacos indutores de granulomatose?
- Teste da tuberculina

**Os doentes com diagnóstico de Sarcoidose Pulmonar e sintomatologia que o justifique devem ser submetidos a mais investigações para excluir envolvimento extra-pulmonar**

- RM
- Cintigrafia com Ga<sup>67</sup>
- Biópsia hepática
- Exame oftalmológico, Angiografia ocular com fluoresceína
- ECG, Holter, Cintigrafia cardíaca com Tl<sup>201</sup> (3)
- Cintigrafia óssea com Tc<sup>99</sup>
- ECA (líquidos pleural, ascítico, sinovial, humor vítreo, LCR) (48)

## 13.2. TRATAMENTO



SUBSTÂNCIA (mecanismo)		USO NA SARCOIDOSE	EFEITOS ADVERSOS
Prednisona (↓ IL-2 e TNF-α) (92)		Usa-se em todas as formas da sarcoidose, sistémica ou tópica	Osteoporose, HTA, insónia
Poupadores de corticoesteróides	Cloroquina (92)	Doença cutânea, neurosarcoidose e	Toxicidade ocular, náuseas
	Metotrexato (↓ IL-2 e TNF-α) (92)	Sarcoidose aguda/crónica	Náusea, neutropenia, hepatotoxicidade, fibrose pulmonar
	Azatioprina (↓ IL-2 e TNF-α) (92)	Sarcoidose crónica	Neutropenia, náusea
	Pentoxifilina (↓ TNF-α e linfócitos) (92)	Doença aguda	Intolerancia gastro-intestinal
Ciclofosfamida (92)		Apenas casos refractários	Neutropenia, náusea, cistite, carcinogénico
Pentoxifilina (↓ IL-2 e activação da células T) (92)		Neurosarcoidose	HTA, insuficiência renal,

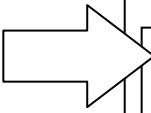
### 13.3. SEGUIMENTO

**Seguimento** = Reavaliação periódica dos sintomas, repetição do exame físico, radiografia ou TC torácicas, PFR e níveis de ECA. Outros estudos dependendo do envolvimento orgânico e dos sintomas. (3)

Sem Corticoterapia		Com corticoterapia
Estadio I	Estadio II, III e IV	Nos primeiros 3 anos de seguimento após suspensão terapêutica re-avaliações de 3 em 3 meses, manter seguimento <i>ad eternum</i>
Reavaliação de 6 em 6 meses durante pelo menos 2 anos	Nos primeiros 2 anos de seguimento reavaliar de 3 em 3 meses, manter seguimento <i>ad eternum</i>	
		Reavaliações subsequentes se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaparecimento dos sintomas</li> <li>• Aparecimento de novos sintomas</li> <li>• Envolvimento extra-pulmonar</li> </ul>

PFR	ECA	TC	LBA	Cintigrafia com Ga <sup>67</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avalia progressão da doença</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticóides diminuem a ECA, níveis da enzima permitem ajustar dose</li> <li>• Níveis de ECA normais + ausência de lesões residuais radiológicas = suspensão da corticoterapia</li> <li>• Nova elevação da ECA = recaída (31)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Padrão micronodular ou múltiplos nódulos grandes → bom prognóstico</li> <li>• Padrões com conglomerados de opacidades → mau prognóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análise sequencial do fluído permite ajuste da terapêutica (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distingue fibrose de inflamação activa</li> <li>• Confirma recaídas após tratamento</li> <li>• Determina a actividade da doença pré-transplante (41)</li> </ul>

Monitorizar os níveis de calcemia frequentemente (48)

<b>&lt; 3mmol/L:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta pobre em cálcio</li> <li>• Evitar exposição prolongada à luz solar</li> <li>• Consumo de água (&gt;2L/dia).</li> </ul>	<b>≥ 3mmol/L:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratação</li> <li>• Diurético da ansa</li> <li>• Corticoesteroides (prednisona 20 a 40 mg/dia)</li> <li>• Se corticorresistência: cetoconazol, hidroxicloroquina</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desitometria óssea</li> <li>• Calciúria das 24h</li> <li>• Ecografia renal</li> </ul>
--	--	--

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2-46
2. Chesnutt A. Enigmas in Sarcoidosis. *West J Med*. 1995; 162: 519-526
3. American Thoracic Society. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 16: 736-755
4. Hutchinson J. Illustrations of clinical surgery. London : Churchill, 1877; 42-43
5. Scadding J. The eponymy of Sarcoidosis. *J R Soc Med*. 1981; 74: 147-157
6. Besnier E. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. 1889; 10: 333-336
7. Boeck C. *J Cutaneous Dis*. 1899; 17: 543-550
8. Boeck C. *Archiv für Dermatologie end Syphilis*. 1916; 121: 707-741
9. Kurnitsky E, Bittorf A. Sarkoid mit beteiligung innerer organe. *Münch Med Wochenschr*. 1915; 1349-1353
10. Schaumann J. Estudo anatomo-patologique ey histologique sur les localisations viscerales de la lymphogranulomatose benigne. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1934; 1167-1322
11. Kveim A. Ennyog spesifikk kutan-reakjon ved Boecks sarcoid. *Nord Med*. 1941; 9: 169-172
12. Siltzbach L. The Kveim test in Sarcoidosis: a study of 750 patients. *J A M A*. 1961; 178: 476-482
13. Löfgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med Scand*
14. Wurm K, Reindell H, Helmeyer L. *Der lungenboeck in röntgenbild*. Thieme Stuttgart. 1958
15. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of Sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 13-22
16. Henke C, Henke G, Elveback L, Beard C, Ballard D, Kurland L. The Epidemiology of Sarcoidosis in Rochester, Minnesota: A population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol*. 1986; 123: 840-845
17. Bresnitz E, Strom B. Epidemiology of Sarcoidosis. *Epidemiol Rev*. 1983; 5: 124-152
18. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of Sarcoidosis: New frontiers to explore. *Cur Opin Pulm Med*. 2002; 8: 424-428
19. Parkes S, Baker, Bourdillon R, Murray C, Rakshit M, Sarkis J, Travers J, Williams E. Incidence of Sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax*. 1985; 40: 284-287
20. Byg K, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003; 20: 46–52
21. Baughman R, Teirstein A, Judson M, Rossman M, Yeager H, Bresnitz E et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1885-1889

22. Hoffmann A, Milman N, Byg K. Childhood Sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 30-36
23. Maier L. Is smoking bebeficial for granulomatous lung diseases? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 893-894
24. Newman L, Rose C, Bresnitz E, Rossman M, Barnard J, Frederick M et al. A case control etiologic study of Sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 1324-1330
25. Prezant D, Dhala A, Goldstein A, Janus d, Ortiz F, Aldrich T et al. The incidence, prevalence, and severity of Sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest.* 1999; 116: 1183-1193
26. Drake W, Newman L. Mycobacterial antigens may be important in Sarcoidosis pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12: 359-363
27. Judson M. The etiologic agent of Sarcoidosis. *Chest.* 2003; 124: 6-8
28. Marzouk K, Saleh S, Kannass M, Sharma O. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10: 435-40
29. Moller D. Potential etiologic agents in Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 465-468
30. Kelly D, Greene C, Meachery G, O'Mahony M, Gallagher P, Taggart C et al. Endotoxin up-regulates interleukin-18: Potential role for gram-negative colonization in Sarcoidosis. *A J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1299-1307
31. Mitchell D, Rees R. A transmissible agent from sarcoid tissue. *Lancet.* 1969; 2: 81-84
32. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with Sarcoidosis. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 198–204
33. Mangiapan G, Hance A. Mycobacteria and Sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis.* 1995; 12: 20-37
34. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in scandinavian patients with pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1601-1605
35. Rybicki B, Major M, Popovich J, Maliarik M, Iannuzzi M. Racial differences in Sarcoidosis incidence: A 5-year study in health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 234-241
36. Salobir B, Medica I, Tercelj M, Kastrin A, Sabovic M, Peterlin B. Association of angiotensin-converting enzyme/DD genotype with Sarcoidosis susceptibility in Slovenian patients. *Med sci monit.* 2007; 13: 538-542
37. Maliarik M, Rybicki B, Malvitz E, Sheffer R, Major M, Popovich J et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and risk of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1566-1570
38. Conron M, Young C, Beynon H. Calcium metabolism in Sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology.* 2000; 39: 707-713

39. Marshall T. A Review - Vitamin D and Calcium in Sarcoidosis. [Online] 2003 Jul 3. [Citação 2009 Fev 26] Disponível em URL: <http://www.sarcinfo.com/calcium.htm>.
40. Zeimer H, Greenaway T, Slavin J. Parathyroid hormone-related peptide in sarcoidosis. *Am J Med.* 1998; 152: 17-21
41. Pautrier L. La maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Paris : Masson, 1940
42. Kissmeyer A. La maladie de Boeck: Sarcoides cutanées benignes multiples. Copenhagen : Levin & Junksgaard, 1932
43. Kyrle J. Die Anfangsstadien des Boeckschen lupoids: bertraig zur frage der tuberkulosen atiology dieser. *Dermatose Arch F Dermat U Syph.* 1921; 131
44. Jonhson J, Jason R. Sarcoidosis of the heart: report of a case and review of the literature. *Am Heart J.* 1944; 27: 634-654
45. Barrie H, Bogoch A. The natural history of the sarcoid granuloma. *Am J Pathol.* 1953; 29: 451-469
46. Nunes H, Soler P, Valeyre D,. Pulmonary Sarcoidosis. *Allergy.* 2005; 60: 565-582
47. Baudin B. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA). *Pathol Biol.* 2005; 53: 183-188
48. Sharma. Vitamin D, Calcium, and Sarcoidosis. *Chest.* 1996; 109: 535-539
49. Kending E. The clinical picture of Sarcoidosis in children. *Am Acad Pediatr.* 1974; 54: 289-292
50. Sharma. Fatigue and Sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1999; 13: 713-714
51. De Vries J, Wirnsbergerz R. Fatigue, quality of life and health status in Sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 92-104
52. Lynch J, Kazerooni E, Gay S. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997; 18: 755-785
53. Miller B, Rosado-de-Christenson M, McAdarns P, Fishback N. Thoracic sarcoidosis: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15: 421-437
54. Lynch J, White E. Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 105-129
55. Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Mediastinoscopy vs toracoscopy for mediastinal biopsy: results of a prospective nonrandomized study. *Chest.* 1996; 110: 1328-1331
56. Costabel U. Sensitivity and spcificity of BAL findings in Sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1992; 211-214
57. Grutters J, Fellrath J, Mulder L, Janssen R, van den Bosch J, van Velzen-Blad H. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with Sarcoidosis. *Chest.* 2003; 124: 186-195
58. Mañá J, van Kroonenburg M. Clinical usefulness of nuclear imaging techniques in Sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 284-300
59. Morell F, Reyes L, Doménech G, de Gracia J, Majó J, Ferrer J. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease. *Arch bronconeumol.* 2008; 44: 185-191

60. Hunninghake G, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R et al. Outcome of the treatment for Sarcoidosis. *Am Jf Respir Critical Care Med*. 1994; 149: 893-898
61. Gottlieb J, Israel H, Steiner R, Triolo J, Patrick H. Outcome in Sarcoidosis: The relationship of relapse to corticoesteroid therapy. *Chest*. 1997; 111: 623-631
62. Liebow A. Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 108: 1-18
63. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson M. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary Sarcoidosis. *Respir Med*. 2008; 102: 1636-1642
64. Paramothayan N, Lasserson T, Jones P. Corticosteroids for pulmonary Sarcoidosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* (online). 2005
65. Israel H, Fouts D, Beggs R. A controlled trial of prednisone treatment of Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107: 609-614
66. Alberts C, Van der Mark T, Jensen H. Inhaled budesonido in pulmonary Sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1995; 5: 682-688
67. Grutters J, Van Den Bosch. Corticosteroid treatment in Sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 627-636
68. Coker R. Guidelines for th use of corticoesteroids in the treatment of pulmonary Sarcoidosis. *Drugs*. 2007; 67: 1139-1147
69. Gomes M, Sotto-Mayor R. Sociedade Portuguesa de pneumologia: Tratado de pneumologia. Permanyer Portugal
70. Paramothayan N, Lassrson T, Walters E. Immunosuppressive and citotoxic therapy for pulmonary Sarcoidosis: Review. *Cochrane Database Syst Rev* (online). 2006
71. Baughman R, Wingent D, Lower E. Methotrexate is steroid sparing in acute Sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000; 17: 60-66
72. Baltzan M, Mehta S, Kirkham T, Cosio M. Randomised trail of prolonged cloroquine therapy in advanced pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 192-197
73. British Tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of Sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle*. 1967; 48: 257-72
74. Sharma. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with Sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol*. 1998; 55: 1248-1254
75. Wyser C, van Schalkwyk E, Alheit B, Bardin P, Joubert J. Treatment of progressive pulmonary Sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1371-1376
76. Manganiello V, Park M, Stylianou M, Litzenberger R, Jackson K, Tsygansky Y et al. A randomized trial of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2005

77. Boots A, Drent M, Swennen E, Moonen H, Bast A, Haenen G. Antioxidant status associated with inflammation in Sarcoidosis: A potential role for antioxidants. *Respir Med.* 2009; 103: 364-372
78. Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report—2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 804-815
79. Winterbauer R, Hutchinson J. Use of pulmonary function tests in the management of Sarcoidosis. *Chest.* 1980; 78: 640-647
80. Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R, Britten A, Haslam P. Corticosteroid treatment in pulmonary Sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax.* 1987; 41: 903–913
81. Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2005; 127: 185–191
82. Kabitz H, Lang F, Walterspacher S, Sorichter S, Müller-Quernheim J, Windisch W. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in Sarcoidosis. *Chest.* 2006; 130: 1496-1502
83. Baughman R, Sparkman B, Lower E. Six-minute walk test and health status assessment in Sarcoidosis. *Chest.* 2007; 132: 207-213
84. Spruit M, Wouters E, Gosselink R. Rehabilitation programmes in Sarcoidosis: a multidisciplinary approach. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 316-326
85. Aladesanmi O. Sarcoidosis: An update for the primary care physician. *Med Gen Med.* 2004
86. Martin W, Ianuzzi M, Gail D, Peavy H. Future directions in Sarcoidosis research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 567-571
87. Woolf S, Grol R, Huntchison A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations and harms of clinical guidelines. *Br Med J.* 1999, 318: 527-530
88. Wiegand J, Brutsche M. Sarcoidosis is multisystem disorder with variable prognosis - information for treating physicians. *Swiss Med WKLY.* 2006; 136: 201-209
89. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N, Yamaguchi T. Epidemiology of Sarcoidosis:General Approach. Half-a-Century of Studies. *Lung Biol Health Dis.* 2006; 210: 13-46
90. Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser M, Mulder P, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in Sarcoidosis. *Clin Chem.* 2003; 49: 1510-1517
91. Saboor S, Johnson N, McFadden J,. Detection of mycobacterial DNA in Sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet.* 1992; 339: 1012–1015
92. Baughman R, Lower E, du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003.