



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Caracterização dos doentes com diagnóstico de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia do CHCB entre os anos de 2001 e 2010

Ana Rafaela da Silva Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.^a Maria de Jesus Beirão Valente

Covilhã, Junho de 2011

Dedicatória

À minha mãe, o meu apoio constante.

Por ser uma lutadora, amiga, o meu alicerce ao longo dos anos...

por me ouvir sempre, nos bons e maus momentos...pelo amor.

Porque caminhámos juntas e compartilhámos sonhos.

Obrigada pela pessoa que sou hoje!

Agradecimentos

A concretização desta dissertação de mestrado é um projecto pessoal, onde depusitei muito esforço, trabalho e dedicação e para o qual contribuíram algumas pessoas. Algumas foram uma companhia constante, não só nesta etapa, mas ao longo de todo o percurso de seis anos, outras foram fundamentais em pontos decisivos da realização deste trabalho e outros foram determinantes na minha realização pessoal. Sem elas, o longo caminho percorrido, teria sido mais árduo. Finalizado este trabalho, é com agrado que expresso o meu sincero e profundo agradecimento pela força e incentivo.

À minha orientadora, Dr.^a Maria de Jesus Valente, pela ajuda no começo e no desenvolvimento deste projecto, pela calma que transmitiu, incentivo e auxílio durante a concretização deste trabalho, assim como pela amizade e disponibilidade sempre presentes.

À Faculdade de Ciências de Saúde, pelo contributo na minha formação como médica, ao longo destes seis anos e a todos os tutores, professores, técnicos, funcionários e colegas que se cruzaram comigo e que, de forma directa ou indirecta, contribuíram para o meu desenvolvimento profissional e acima de tudo para o meu crescimento como pessoa.

À Dr.^a Rosa Saraiva pela ajuda na aquisição bibliográfica, pelos conselhos e atenção que demonstrou.

À Dr.^a Paula Tavares por tornar simples o que parecia difícil e pelo estímulo numa altura conturbada.

Ao Sr. Luís Leitão pela assistência na cansativa tarefa de requisição dos processos clínicos e pela preocupação.

À minha família, que considero serem todos os que me amam e ajudam, mesmo não sendo de sangue, por estarem a meu lado, nos bons e maus momentos, pela força e preocupação, pelos momentos de alegria e capacidade de me chamarem à razão, pelo amor.

À Martina, à Carina e à Sarah, pela amizade desinteressada, pela partilha de angústias e receios, inspiração, incentivo, pelo caminhar juntas na perseguição de um sonho, por fazerem parte da minha vida e saber que não estou sozinha.

À Isabel, ao Zé, ao José Ricardo, à Matilde, à Zeza, ao Carlitos e à Bela que me conhecem desde sempre e contribuíram para o que sou, pela ajuda, apoio, partilha em todos os momentos, bons e maus e pelo incentivo e ajuda na perseguição do meu futuro.

A todos os amigos que não estando aqui o seu nome, partilharam comigo experiências e estiverem presentes nos altos e baixos, sem eles não seria o mesmo.

Ao Ricardo, pelo amor, pela capacidade de me fazer sorrir, quando pensava que não alcançaria os meus objectivos, pela força, carinho, entrega, paciência mesmo nos momentos de maior ansiedade e por estar comigo mesma na sua ausência. Por tornar o meu presente mais colorido e ansiar um futuro risonho.

À minha mãe e à minha avó, por serem as pessoas que são, pela educação, por nunca terem desistido e por termos trilhado juntas caminhos difíceis.

Resumo

Introdução: A Sarcoidose é a doença pulmonar intersticial mais frequente. Afecta predominantemente adultos jovens e caracteriza-se pela presença de adenopatias hilares bilaterais, infiltrados pulmonares, lesões oculares e cutâneas, mas virtualmente qualquer órgão pode estar envolvido. O diagnóstico é estabelecido quando os achados clínico-radiológicos são suportados pela evidência histológica de granulomas não caseosos. Níveis aumentados de enzima conversora de angiotensina e metabolismo anormal do cálcio são dois marcadores de actividade da patologia. A corticoterapia permanece o marco do tratamento e a remissão espontânea é comum, contudo alguns doentes evoluem para a cronicidade. Permanece um diagnóstico desafiante, pela imprevisibilidade que a caracteriza, afectando todos os doentes de forma diferente.

Objectivos: Caracterizar epidemiologicamente e clinicamente os doentes com diagnóstico de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia do CHCB e realizar correlação dos resultados com o estado da arte.

Material e métodos: foi realizada a análise dos processos clínicos individuais dos doentes adultos com diagnóstico de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia do CHCB, entre os anos de 2001 e 2010, incluindo os doentes internados e não internados, recorrendo a informações cedidas pelo Serviço de Pneumologia para a constituição da amostra. Para o tratamento estatístico recorreu-se a testes de estatística descritiva e ao t-student na comparação de grupos.

Resultados: A média de idades dos 34 doentes da amostra foi de 47,26 anos, sendo a maioria dos doentes do sexo feminino (22). Quanto aos hábitos tabágicos, a maioria era não fumadora (85%). As principais ocupações desempenhadas pelos pacientes na altura do diagnóstico foram a indústria têxtil (oito) e serviços administrativos (sete). O eritema nodoso foi o sintoma inicial mais frequente. 56% da amostra analisada apresentava um estudo funcional respiratório normal e em 11 doentes foi encontrada uma alteração obstructiva. A capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) estava normal em 82% do grupo analisado. Na radiografia do tórax, o reforço hilar bilateral estava presente em 53% dos doentes. Na TC torácica, o padrão micronodular (nove) e as adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais (15) foram os achados mais frequentes. Dos doentes que realizaram lavado broncoalveolar, dez apresentavam uma relação CD4/CD8 superior a 3,5. O procedimento mais realizado para obtenção do diagnóstico histológico foi a mediastinoscopia (56%). A enzima conversora de angiotensina estava aumentada em 50% da amostra, a velocidade de sedimentação em 24%, a calcémia em 12%, a calciúria e a creatinina em 9% e a fosfatase alcalina em 12%. A maioria dos doentes iniciou tratamento médico no momento do diagnóstico (79%), sendo que nove destes doentes cessaram o mesmo por remissão da doença.

Contudo três reiniciaram corticoterapia por doença recidivante. A fibrose pulmonar foi a complicação mais frequente (12%), mas a maioria da amostra (79%) não desenvolveu complicações.

Conclusões: Verificou-se que a maioria dos resultados obtidos para a amostra analisada estão de acordo com a literatura vigente, nomeadamente em relação ao género acometido, aos hábitos tabágicos, à sintomatologia inicial, dominada pelo envolvimento cutâneo, ocular e pulmonar, estudo funcional respiratório, alterações na radiografia do tórax e TC torácica, relação CD4/CD8, tratamento realizado e complicações desenvolvidas durante a evolução. O mesmo não se verificou na totalidade para a idade do diagnóstico, modalidade de biópsia utilizada e alguns parâmetros analíticos estudados. A Sarcoidose é uma doença com grande variabilidade à apresentação, com inúmeras dificuldades diagnósticas e com um curso imprevisível, sendo um terreno fértil para a investigação.

Palavras-chave

Sarcoidose, epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, curso, prognóstico.

Abstract

Introduction: Sarcoidosis is the most common interstitial lung disease. It affects primarily young adults and it is characterized by the presence of bilateral hilar adenopathy, pulmonary infiltrates, skin and eye damage, however virtually any organ can be involved. The diagnosis is established when the clinical and radiographical findings are supported by histological evidence of noncaseating granulomas. Increased levels of angiotensin converting enzyme and abnormal calcium metabolism are two markers of disease activity. Corticosteroid therapy remains the hallmark of treatment and spontaneous remission is common, but some patients progress to chronicity. Remains a challenging diagnosis due to its characteristic unpredictability, affecting every patient differently.

Objectives: To clinically and epidemiologically characterize the patients diagnosed with Sarcoidosis of the Pneumology Department of CHCB and perform correlation of the results with current literature.

Materials and Methods: We performed an analysis of the individual clinical files of adult patients diagnosed with Sarcoidosis of the Pneumology Department of CHCB, between 2001 and 2010, including inpatients and outpatients, using information provided by the Department of Pneumology for the formation of sample. For statistical tests we used descriptive statistics and t-student in the comparison group.

Results: The average age of the 34 patients in the sample was 47.26 years, and most patients were female (22). Regarding smoking habits, the majority were non smokers (85%). The main occupations performed by patients at diagnosis were the textile industry (eight) and administrative services (seven). Erythema nodosum is the most common initial symptom. 56% of the sample had a normal lung function and in 11 patients was found an obstructive change. The diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) was normal in 82% of the analyzed group. On chest radiograph, bilateral hilar strengthening was present in 53% of patients. On CT scan, the micronodular pattern (nine) and bilateral hilar and mediastinal adenopathy (15) were the most frequent findings. Among the patients who underwent bronchoalveolar lavage, ten had a CD4/CD8 ratio greater than 3,5. The procedure most often performed to obtain the histological diagnosis was mediastinoscopy (56%). The angiotensin converting enzyme was increased in 50% of the sample, erythrocyte sedimentation rate in 24%, increased calcium blood levels in 12%, calciuria and creatinine in 9% and alkaline phosphatase in 12%. Most patients started treatment at the time of diagnosis (79%), and nine of these patients stopped the treatment because of disease remission. However three of these patients restarted corticosteroid therapy because of disease recurrence. Pulmonary fibrosis was the most frequent complication (12%), but most of the sample (79%) developed no complications.

Conclusions: We found that most of the results obtained for the analyzed sample are consistent with the current literature, particularly with regard to the affected gender, smoking habits, the initial symptoms, dominated by cutaneous, ocular and pulmonary involvement, lung function studies , changes on chest radiograph and CT scan, CD4/CD8 ratio, performed treatment and complications developed during evolution. The same was not true for the age at diagnosis, type of biopsy utilized and some analytical parameters studied. Sarcoidosis is a disease with great variability at presentation, with numerous diagnostic difficulties and with an unpredictable course, being a fertile ground for research.

Keywords

Sarcoidosis, epidemiology, etiology, physiopathology, diagnosis, treatment, course, prognosis.

Índice

Dedicatória	i
Agradecimentos	iii
Resumo	vi
Abstract	ix
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Acrónimos	xviii
Introdução	1
Objectivos	10
Material e Métodos	11
Amostra	11
Metodologia	11
Parâmetros Avaliados	12
Tratamento Estatístico	13
Resultados	14
Caracterização Epidemiológica	14
Caracterização Clínica	17
Discussão	27
Caracterização Epidemiológica	27
Caracterização Clínica	29
Conclusões	35
Bibliografia	37

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição dos doentes por sexo e idade.	15
Figura 2. Hábitos tabágicos dos doentes seleccionados.	15
Figura 3. História ocupacional dos doentes.	16
Figura 4. Sintoma inicial à apresentação.	17
Figura 5. Estudo funcional ventilatório.	18
Figura 6. Estudo da DLCO.	19
Figura 7. Alterações na radiografia torácica.	20
Figura 8. Alterações parenquimatosas na TC do tórax.	21
Figura 9. Alterações na TC do tórax	22
Figura 10. Relação CD4/CD8 no LBA.	23
Figura 11. Modalidades de biópsia utilizadas no diagnóstico histológico.	24
Figura 12. Distribuição dos doentes consoante a necessidade de tratamento.	25
Figura 13. Desenvolvimento de complicações na Sarcoidose.	26

Lista de Tabelas

Tabela 1. Envolvimento orgânico na Sarcoidose	5
Tabela 2. Resumo das Guidelines para o tratamento da Sarcoidose	7
Tabela 3. Factores de prognóstico implicados na evolução da Sarcoidose	8
Tabela 4. Caracterização da Amostra	14
Tabela 5. Parâmetros analíticos analisados	24

Lista de Acrónimos

BPTB	Biópsia pulmonar transbrônquica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DLCO	Capacidade e difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Electrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
IFNγ	Interferão γ
IL	Interleucina
LBA	Lavado broncoalveolar
MHC II	Complexo de Histocompatibilidade de Classe II
PFR	Provas de função respiratória
RM	Ressonância magnética
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia computadorizada
Th	T helper
TNFα	Factor de necrose tumoral α

Introdução

A Sarcoidose é uma doença multissistémica, de causa desconhecida, caracterizada pela presença multifocal de granulomas epitelióides não caseosos [1]. Até à data é a segunda patologia respiratória mais comum, em adultos jovens, logo a seguir à asma [2].

Os pulmões e sistema linfático são predominantemente afectados, mas virtualmente, qualquer órgão pode estar envolvido [3].

Jonathon Hutchinson, um cirurgião/dermatologista, descreveu o primeiro caso de Sarcoidose, em Londres. Este médico inglês observou um doente com placas cutâneas púrpura nas mãos e pés com dois anos de evolução, descrevendo estas lesões em 1877, na sua obra *Illustrations of Clinical Surgery*, com o título: “Case of livid papillary psoriasis” [4, 5]. Caesar Boeck implementou a designação “sarcóide benigno” em 1899, ao observar e descrever uma doente com lesões cutâneas em várias regiões corporais associadas a adenopatias múltiplas [4].

A Sarcoidose tem distribuição mundial, apresentando amplas variações epidemiológicas de acordo com a idade, sexo, raça e origem geográfica. É prevalente na Europa Central, EUA (Estados Unidos da América) e Japão e menos frequente na América do Sul e Central e África. A patologia é mais severa nos Afro-americanos, ao passo que os caucasianos se apresentam maioritariamente com doença assintomática [6]. Portugal enquadra-se no conjunto de países cuja incidência é inferior a 10/100.000 [1]. Na região abrangida pelo CHCB (Centro Hospitalar Cova da Beira), que serve 100.000 habitantes, a prevalência é de 34 por 100.000 habitantes [7].

A incidência verdadeira da Sarcoidose é difícil de estimar em qualquer comunidade, por inúmeras razões: um número desconhecido de casos não é diagnosticado devido a uma apresentação assintomática ou sintomatologia discreta; os doentes podem recorrer, no início, a diferentes especialidades, devido à apresentação muito variável da Sarcoidose, não existindo, muitas vezes, centralização dos registos; a dimensão da população abrangida por cada unidade hospitalar, nem sempre pode ser estimada, qualquer que seja a definição de Sarcoidose, é difícil a sua aplicação nas formas menos severas da doença e finalmente deve-se referir a ausência de testes diagnósticos sensíveis e específicos, culminando em erros de diagnóstico, assim como de investigações epidemiológicas sistemáticas [8, 9].

Esta patologia desenvolve-se, habitualmente, antes dos 40 anos de idade, com um pico de incidência na faixa etária entre os 20 e 39 anos de idade [10]. Ocorre ligeiro predomínio no sexo feminino, independentemente do grupo étnico, tendo-se concluído, ainda que a apresentação inicial da doença depende do sexo, raça e idade [11, 12].

A taxa de mortalidade situa-se entre 1 a 5 % [2]. A insuficiência respiratória é a principal causa de morte. No entanto, no Japão, o envolvimento cardíaco é responsável pela maioria dos casos fatais [6].

A etiologia permanece desconhecida, mas pensa-se que decorre da interacção entre factores genéticos e ambientais, determinando a consequente susceptibilidade para a doença, a sua expressão clínica e desenlace [13]. Estudos iniciais sobre Sarcoidose relataram associações com irritantes presentes no meio rural, fumos de lareiras, pólen de pinheiro, berílio, alumínio, zircónio e talco. Mais recentemente, foram implicados, também, a exposição a partículas inorgânicas, insecticidas e ambientes bolorentos [9, 12].

A aglomeração temporal e espacial de casos de Sarcoidose, assim como a sua predisposição familiar apontam para a possibilidade de exposição ambiental partilhada ou de um agente transmissível [14]. Inúmeros agentes infecciosos foram implicados na etiologia da doença, entre eles: vírus (herpes vírus humano, retrovírus, vírus Epstein-Barr), bactérias (*Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Nocardia*) e micobactérias (*Mycobacteria tuberculosis*, *Mycobacteria paratuberculosis*) [6, 15].

Um dos resultados mais robustos do estudo de Newman *et al* [14], consistiu na associação negativa entre o consumo de tabaco e o risco de Sarcoidose. As propriedades imunossupressoras dos cigarros e os seus efeitos na imunidade inata e adaptativa, podem ter efeitos benéficos em doenças como a Sarcoidose. Actualmente não se pode concluir que o cigarro terá efeito deletério na severidade e prognóstico da patologia, apesar de inibir o seu desenvolvimento [16].

O argumento mais convincente de que existe predisposição genética para o desenvolvimento de Sarcoidose é a ocorrência de aglomerados familiares da patologia [9].

A Sarcoidose é uma doença poligénica [17]. Existem vários estudos sobre polimorfismos genéticos, como por exemplo, os relacionados com o sistema de antígenos leucocitários humanos do complexo major de histocompatibilidade, com os genes das citocinas ou quimiocinas participantes na resposta imunológica ou com o gene da ECA (enzima conversora da angiotensina), que podem influenciar a forma de apresentação, de evolução e prognóstico da doença [9, 18].

A associação da Sarcoidose com inúmeras doenças auto-imunes é observada algumas vezes, nomeadamente com o hipotireoidismo, doença de Graves, doença celíaca, doença de Addison, anemia perniciosa e vitíligo [19].

O cunho imunológico da Sarcoidose consiste na infiltração de linfócitos T CD4 activados, em todos os tecidos afectados pelo processo imuno-inflamatório [20].

As substâncias antigénicas responsáveis pelo recrutamento dos macrófagos são internalizadas, processadas e apresentadas a linfócitos do tipo CD4, em associação com moléculas do MHC II (complexo de histocompatibilidade major de classe II). O padrão de citocinas libertado pelas células T pulmonares é do tipo Th1, consistindo predominantemente em IFN γ (interferão γ) e IL-(interleucina)2. A IL-12, libertada pelos macrófagos activados e a IL-18 actuam sinergicamente para amplificar a resposta Th1 e a citotoxicidade dos linfócitos T [21, 22]. Uma mudança no padrão de secreção para Th2 ocorre nos pacientes com doença progressiva, estando associado à proliferação de fibroblastos [20]. Os granulomas são um conjunto de fagócitos mononucleares altamente diferenciados, células epitelióides, células gigantes e linfócitos, sendo a sua porção central constituída maioritariamente por linfócitos CD4, e a periferia ocupada por linfócitos CD8 [23].

Uma vez que a Sarcoidose é uma doença multiorgânica, os pacientes podem recorrer a várias especialidades. Distinguem-se três modos diferentes de apresentação clínica: Sarcoidose assintomática, sintomas constitucionais não específicos e sintomas relacionados com o envolvimento de um órgão específico [6].

Tosse seca crónica, dispneia e dor torácica são os sintomas mais comuns que levam a procurar ajuda médica. Sintomas como fadiga, mal-estar, febre, perda de peso, fadiga muscular, e intolerância ao exercício são frequentes [17]. A descoberta acidental de Sarcoidose em paciente assintomático, através de alterações na radiografia torácica não é incomum (30 a 60%) [24]. Os pulmões são afectados em mais de 90% dos pacientes com Sarcoidose. O estadiamento radiológico da doença é baseado na presença de linfadenopatias e infiltrados pulmonares com ou sem fibrose: o estadio 0 corresponde à inexistência de achados intratorácicos visíveis; o estadio I, que é a forma de apresentação mais comum, corresponde à presença de linfadenopatias hilares bilaterais e paratraqueais sem infiltrados pulmonares; no estadio II coexistem linfadenopatias hilares bilaterais e infiltrados no parênquima pulmonar; no estadio III existem infiltrados parenquimatosos sem adenopatias hilares e o estadio IV que equivale a fibrose avançada com imagem radiológica em favos de mel, retracção hilar, bolhas, quistos ou enfisema [9].

Gânglios linfáticos periféricos aumentados de volume estão presentes em, aproximadamente um terço dos pacientes [6]. De facto, também um terço dos pacientes pode apresentar adenopatias cervicais e o seu pronto reconhecimento é importante perante a possibilidade de realização de biópsia [25].

O envolvimento cutâneo ocorre em cerca de 25% dos doentes [26]. Duas lesões cutâneas importantes e facilmente reconhecíveis são o eritema nodoso e o lúpus pérmio, sendo que o primeiro representa o cunho de Sarcoidose aguda, ao passo que o lúpus pérmio representa o estadio crónico da patologia [9].

Evidência clínica de envolvimento cardíaco está presente em cerca de 5% dos pacientes com Sarcoidose [9]. Inúmeros doentes são assintomáticos, sendo que a sintomatologia surge aquando do aparecimento de anomalias da condução cardíaca [25].

Apesar de serem encontrados granulomas em 50 a 80% das biopsias do fígado, este é palpável, em apenas 20% dos doentes. Alterações nas provas de função hepática são comuns [9]. Aumento hepático e esplénico pode ser observado na TC (tomografia computadorizada) abdominal ou na RM (ressonância magnética) [25].

A Neurosarcoidose manifesta-se clinicamente em menos de 10% dos doentes, sendo que mais de 25% dos pacientes apresentam envolvimento assintomático do SNC (sistema nervoso central) no momento da autópsia [9, 25].

O envolvimento ocular pode ocorrer em 11 a 83% dos pacientes [9]. Qualquer zona do olho pode ser afectada, contudo a uveíte é a lesão ocular sarcóide mais comum.

O envolvimento gastrointestinal ocorre em menos de 1% dos doentes e habitualmente, está associado à doença pulmonar. O estômago é o órgão mais afectado [9, 27]. O sistema musculoesquelético pode estar envolvido, contudo, tal costuma acontecer apenas em estadios avançados da doença [25].

Leucopenia ocorre em 40% dos doentes, sendo as alterações hematológicas, habitualmente, pouco severas [6]. A insuficiência renal relaciona-se com a hipercalcémia e nefrocalcinose [9].

Tabela 1. Envolvimento orgânico na Sarcoidose. Adaptado de [6].

Órgão	% de pacientes
Intratorácico	
Nódulos linfáticos mediastínicos	95-98%
Pulmão	> 90%
Pleura	Frequente, mas < 10% sintomáticos
Extratorácico	
Fígado	70-80%
Baço	40-80%
Olhos	20-50%
Nódulos linfáticos periféricos	30%
Pele	25%
Sistema Nervoso	10%
Coração	5%
Sistema gastrointestinal	< 1%
Rins	Raro

Os granulomas sarcóides produzem a ECA e os seus níveis estão aumentados em 60% dos pacientes com Sarcoidose [12]. Possui valor diagnóstico limitado, apresentando utilidade na monitorização terapêutica da actividade granulomatosa [1].

A hipercalcúria é o defeito do metabolismo do cálcio mais comum na Sarcoidose, ao passo que a hipercalcémia é menos frequente, sendo geralmente assintomática. A primeira decorre principalmente da absorção intestinal aumentada de cálcio e da reabsorção óssea, ficando os mecanismos de reabsorção tubular renal saturados. A hipercalcémia está associada a produção extrarenal aumentada de Vitamina D, pelos macrófagos alveolares [28].

Muitos pacientes com Sarcoidose activa têm anergia parcial ou completa face a antígenos cutâneos, sendo esta avaliada pela reacção de Kveim. É atribuída à diminuição dos linfócitos T circulantes no sangue periférico dos doentes com doença activa, que apresentam números aumentados de células T activadas nos locais de inflamação granulomatosa [29, 30]. Existe, ainda proliferação mioclonal de células B com secreção imunoglobulínica [1].

Segundo Costabel [6] o diagnóstico de Sarcoidose deve basear-se em três critérios, que são: um quadro clínico ou imagem radiológica compatível, evidência histológica de granulomas não caseosos e a exclusão de outras doenças que podem apresentar semelhanças clínicas e histológicas.

Assim, segundo o mesmo autor, perante a suspeita de Sarcoidose é imperativo atingir os seguintes objectivos: obter confirmação histológica, determinar a extensão e severidade do envolvimento orgânico, averiguar se a patologia apresenta padrão de estabilidade ou tendência a progredir e avaliar se o doente beneficiará com a terapia.

Condições que podem mimetizar a Sarcoidose são várias: tuberculose, infecções fúngicas, exposição crónica ao berílio, neoplasias, doença de Whipple, doença de Crohn e Granulomatose de Wegener, são os principais exemplos [3, 23].

A broncofibroscopia flexível com BPTB (biópsia pulmonar transbrônquica) é o procedimento de escolha [31]. Aquando da realização deste procedimento, deve-se executar LBA (lavado broncoalveolar) concomitante, para avaliação das populações linfocíticas [6].

No LBA, uma razão $CD4 / CD8 > 3,5$ é altamente consistente com o diagnóstico de Sarcoidose [17]. O LBA é um instrumento importante para o diagnóstico diferencial, uma vez que permite detectar a presença de micobactérias, por exemplo [32]. A mediastinoscopia é aventada quando as técnicas broncoscópicas e o LBA falharam e não existem mais locais de biópsia acessíveis [6].

A TC torácica não é indicada para todos os doentes. A sua utilização é importante quando existem achados clínicos ou radiográficos atípicos, uma radiografia torácica sem alterações, associada a suspeita clínica de Sarcoidose, quando se suspeita de complicações, como bronquiectasias, fibrose pulmonar e enfisema de retracção e também, na presença de malignidade ou infecção sobreposta [6].

As linfadenopatias constituem uma manifestação intratorácica comum de Sarcoidose, estando presentes na maioria dos pacientes, em qualquer momento da evolução da doença. As adenopatias hilares bilaterais são um padrão clássico desta patologia, sendo a simetria um dado importante para o diagnóstico, uma vez que adenopatias simétricas são pouco usuais na maioria dos diagnósticos alternativos, como a tuberculose e o linfoma [33].

O elemento imagiológico representativo é o micronódulo, que corresponde à agregação dos granulomas [32]. Podem ainda ser visíveis neste exame de diagnóstico: espessamento dos septos interlobulares, arquitectura pulmonar distorcida, padrão em favo de mel, bronquiectasias e consolidação alveolar [9].

Investigações adicionais devem ser implementadas, nomeadamente, PFR (provas de função pulmonar), com espirometria e DLCO (capacidade de difusão do monóxido de carbono), análise de urina, ECG (electrocardiograma), avaliação oftalmológica, teste cutâneo da tuberculina e avaliação biológica, com hemograma e análise bioquímica, que podem revelar

anemia, leucopenia, hipercalcémia, hiperproteinémia com hipergamaglobulinémia, creatinina e FA (fosfatase alcalina) aumentadas, ECA elevada e hipercalciúria na urinálise [6, 9].

Estudos apropriados deverão ser efectuados para avaliação da Sarcoidose extrapulmonar. Exemplos disso são o ecocardiograma, monitorização Holter, RM ou TC crânio-encefálicas, entre outros [9]. É fundamental que se identifique o envolvimento extratorácico precocemente, uma vez que o prognóstico é ditado, não só pelos estadios radiológicos, mas também por manifestações específicas de certos órgãos, sendo que muitas destas têm efeito negativo no referido prognóstico [34].

O tratamento da Sarcoidose permanece controverso, não havendo consenso sobre quem deve ser tratado e quando. Os corticosteróides continuam a ser o alicerce do tratamento farmacológico [17]. Os agentes citotóxicos são uma alternativa, sendo o metotrexato e a azatioprina os agentes preferidos, devido ao seu perfil de segurança e eficácia. Alguns pacientes com Sarcoidose severa ou persistente requerem agentes alternativos, em combinação com os corticóides ou de forma isolada. A lista de potenciais agentes imunossupressores é vasta, incluindo o metotrexato, azatioprina, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, clicosporina A, clorambucil, assim como agentes dirigidos contra o TNF α (factor de necrose tumoral α), como talidomida, pentoxifilina, infliximab e etanercept [35]. Para a Sarcoidose em estadio terminal, o transplante pulmonar ou de outros órgãos é a abordagem seleccionada [9].

Tabela 2. Resumo das Guidelines para o tratamento da Sarcoidose. Adaptado de [35].

Guidelines	Indicações para tratamento	Início: dose oral diária de prednisolona	Manutenção: dose oral diária de prednisolona
ATS/ERS/ WASOG	Doença sintomática progressiva com infiltrados na radiografia torácica e agravamento da função pulmonar	20 - 40 mg durante 1 a 3 meses antes do desmame	5 - 10 mg durante pelo menos 1 ano

A remissão espontânea da doença, ocorre aproximadamente em dois terços dos casos, mas cerca de um terço dos pacientes terá um curso latente da patologia [36].

Inúmeros factores, listados na tabela 3, permitem inferir se a evolução da doença será favorável ou, pelo contrário terá um desfecho sombrio.

Tabela 3. Factores de prognóstico implicados na evolução da Sarcoidose. Adaptado de [6].

Factores Favoráveis
Raça Caucasiana
Estadio Radiográfico I
Factores Desfavoráveis
Lúpus pérmio
Uveíte Crónica
Idade de início > 40 anos
Hipercalcémia crónica
Nefrocalcinose
Raça Negra
Sarcoidose Pulmonar Progressiva
Envolvimento da mucosa nasal
Envolvimento Ósseo
Neurosarcoidose
Envolvimento Cardíaco

A classificação baseada na radiologia é um meio útil na avaliação do prognóstico [1]. Este é melhor quando a Sarcoidose tem início agudo, ao passo que o envolvimento extrapulmonar traduz uma tendência para a cronicidade [1, 6].

A principal complicação é o desenvolvimento de fibrose pulmonar, facilmente observável na radiografia do tórax [9]. A hipertensão pulmonar é uma manifestação rara, mas severa, que complica os estadios terminais da Sarcoidose. Hemoptises podem ocorrer no contexto de micetomas ou bronquiectasias e também se pode verificar a presença de broncoestenoses, associadas à fibrose, à localização das lesões sarcóides nas vias aéreas e compressão por adenopatias hilares e mediastínicas [9, 21].

Apesar de não existirem *guidelines* relativas ao seguimento dos doentes, é recomendado que se realize uma avaliação a cada 3 a 6 meses durante os primeiros dois anos após a apresentação, para avaliar o prognóstico e a necessidade de tratamento. Após remissão da doença, todos os doentes, devem ser monitorizados, pelo menos durante três anos.

Um estadio I persistente e assintomático, deve ser monitorizado anualmente e os doentes em estadios mais avançados e com envolvimento extrapulmonar devem ser monitorizados a longo prazo e indefinidamente [19].

A Sarcoidose permanece, assim, uma patologia desafiante e com bastantes enigmas, ainda por solucionar, devendo referir-se que constitui um diagnóstico de exclusão. A sua etiologia não foi, ainda, clarificada de modo que não existem estratégias preventivas efectivas. É fundamental que se prossiga na investigação da etiologia e patogénese da doença, na melhoria do tratamento clínico do doente e no desenvolvimento de novos fármacos [37].

Objectivos

A Sarcoidose é a doença pulmonar intersticial mais frequente, que se caracteriza pela presença de granulomas não caseosos, que afectam maioritariamente os pulmões e gânglios linfáticos.

Tendo em conta que, apesar dos inúmeros estudos realizados neste campo, a Sarcoidose permanece uma doença extremamente complexa, a sua etiologia permanece desconhecida, a sua fisiopatologia não é totalmente compreendida, associa-se a enorme variabilidade clínica, na ausência de exames diagnósticos específicos e sensíveis para o seu diagnóstico e que a região abrangida pelo CHCB, como referido anteriormente, apresenta uma incidência considerável, são objectivos deste trabalho:

- 1) Caracterizar epidemiologicamente uma amostra de doentes adultos com o Diagnóstico de Sarcoidose, seguidos nas Consultas de Pneumologia do Centro Hospitalar Cova da Beira;
- 2) Caracterizar clinicamente a mesma amostra, através dos resultados dos seguintes parâmetros: comorbilidades pulmonares, sintoma inicial à apresentação, radiografia torácica, TC torácica, LBA, PFR, DLCO, resultados de análises, como ECA, VS (velocidade de sedimentação), cálcemia e calciúria, FA, creatinina, alterações no hemograma, o tratamento efectuado e eventuais complicações durante a evolução da doença;
- 3) Comparar e realizar eventual correlação dos resultados obtidos com o estado da arte actual, relativa ao assunto em estudo.

Material e Métodos

Amostra

A população alvo utilizada como base para este estudo, corresponde aos doentes com Diagnóstico de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia do CHCB, entre os anos de 2001 e 2010, seguidos na Consulta Externa da mesma especialidade.

Para a selecção da amostra foram contabilizados os doentes internados e não internados com o referido diagnóstico. Uma vez que estes últimos, carecem de codificação relativa ao supracitado diagnóstico, foi fundamental a informação clínica cedida pelo Serviço de Pneumologia, na constituição da amostra e concretização do estudo.

Assim, obteve-se o número de 34 doentes adultos do sexo feminino e masculino, que passaram a constituir a amostra em estudo.

Como critérios de inclusão consideraram-se todos os diagnósticos confirmados de Sarcoidose, entre os anos de 2001 e 2010. A falta de confirmação do diagnóstico de Sarcoidose, ou quando este foi confirmado, mas antes do ano de 2001 ou depois do ano de 2010, assim como a ausência dos parâmetros a avaliar nos processos clínicos dos indivíduos estudados, constituem os critérios de exclusão para este trabalho.

Metodologia

Estudo de carácter descritivo e de direcção retrospectiva, que conta com a aprovação do Conselho de Administração do CHCB, para a sua execução.

Baseou-se na análise dos processos clínicos individuais dos pacientes seleccionados, armazenados no Arquivo, assim como na consulta simultânea de informação clínica presente em vários sistemas informáticos, de acesso restrito, usados no CHCB: SAM-Sistema de Apoio ao Médico ® e Alert ®.

A recolha de dados assenta na informação clínica presente no registo efectuado no Serviço de Urgência, nos registos das consultas e internamentos, até ao momento do diagnóstico.

Para pesquisa bibliográfica relativa ao assunto em estudo, utilizaram-se os motores de busca PubMed e Medscape, vários jornais internacionais, onde destaco o “American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine”, “Jama & Archives”, “Chest”, assim como recursos presentes na “American Thoracic Society” (ATS), “European Thoracic Society” (ERS) e Ild Care Foundation.

As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: “sarcoidosis”, “pulmonary sarcoidosis”, “sarcoidosis etiology”, “sarcoidosis diagnosis”, sarcoidosis treatment”, “sarcoidosis epidemiology” e “sarcoidosis pathology”.

Parâmetros Avaliados

Para a concretização deste trabalho foram recolhidos os seguintes dados:

- Idade: utilizou-se a idade do doente aquando do diagnóstico, expressa em anos.
- Sexo: classificou-se os indivíduos como sendo do sexo feminino e masculino.
- Hábitos tabágicos: pesquisa destes hábitos na altura do diagnóstico, sob a forma de “fumador”, “não fumador” e “ex-fumador”.
- Comorbilidades pulmonares: patologias do foro respiratório presentes no momento do diagnóstico de Sarcoidose.
- Sintoma inicial à apresentação: expressa a sintomatologia marcante no início da evolução da patologia.
- História ocupacional: representa a principal ocupação profissional aquando do diagnóstico.
- Alterações na radiografia do tórax: respeitante aos principais padrões radiológicos encontrados, como padrão micronodular, padrão reticular e reforço hilar bilateral.
- Alterações na TC do tórax: presença de achados coincidentes com o diagnóstico de Sarcoidose, nomeadamente adenopatias mediastínicas e hilares, assim como vários infiltrados pulmonares.
- Parâmetros da Função Respiratória: valores obtidos a partir da realização de PFR, nomeadamente espirometria, pletismografia e capacidade de difusão. A sua análise permite classificar o padrão respiratório como normal, obstrutivo, restritivo ou misto.
- Capacidade de Difusão do Monóxido de carbono (DLCO): informa sobre a transferência de gás entre os alvéolos e o sangue nos capilares pulmonares. Os dados recolhidos dizem respeito à DLCO/VA, dado que o valor é corrigido para a ventilação alveolar.

- Lavado Broncoalveolar (LBA): permite determinar a razão entre linfócitos CD4/CD8, classificando-a como superior ou inferior a 3,5.

- Parâmetros Analíticos
 - ECA
 - Cálcemia
 - Calciúria
 - VS
 - Creatinina
 - FA
 - Alterações no Hemograma

- Recurso a tratamento médico: inferir quais os doentes que iniciaram tratamento médico aquando do diagnóstico, verificando ao longo da evolução da doença, se algum deles cessou essa mesma terapêutica ou se houve necessidade de iniciar outra terapêutica imunossupressora.

Tratamento Estatístico

No tratamento estatístico dos dados recolhidos foram realizados os testes de estatística descritiva, como medidas de tendência central (média e mediana), medidas de dispersão (desvio-padrão e amplitude) e frequências (absoluta e relativa).

A comparação de grupos foi realizada através do teste t-student.

Resultados

Caracterização Epidemiológica

No estudo actual, foram analisados os processos referentes a um total de 34 doentes, do sexo feminino e masculino. Todos os indivíduos são de raça caucasiana.

Após análise dos dados recolhidos, verificou-se que a população em estudo apresentava idades, aquando do diagnóstico de Sarcoidose, compreendidas entre 24 anos e os 78 anos (média de $47,26 \pm 14,26$; mediana de 49), sendo constituída por 22 indivíduos do sexo feminino (65%) e 12 indivíduos do sexo masculino (35%).

Assim, verifica-se predomínio evidente dos doentes do sexo feminino, com idades compreendidas entre 24 e 78 anos (média de $46,86 \pm 14,26$; mediana de 50,5), ao passo que os doentes do sexo masculino apresentam idades entre os 27 e 78 anos (média de $48 \pm 14,85$; mediana de 48)

Tabela 4. Caracterização da Amostra

Distribuição das idades por sexo na amostra estudada. Os valores representam médias \pm desvio padrão (DP), bem como os valores máximos e mínimos em cada um dos grupos. O n representa o número da amostra que constitui cada um dos grupos.

Sexo	n	Idade (anos)		
		Mínimo	Máximo	Média \pm DP
<i>Masculino</i>	12	27	78	$48,00 \pm 14,85$
<i>Feminino</i>	22	24	78	$46,86 \pm 14,26$
Total	34	24	78	$47,26 \pm 14,26$

Na Figura 1 podemos observar que a maioria dos pacientes se enquadra na faixa etária de [50;59] anos, tanto para o sexo feminino, como masculino, correspondendo, respectivamente a 36% e 33%.

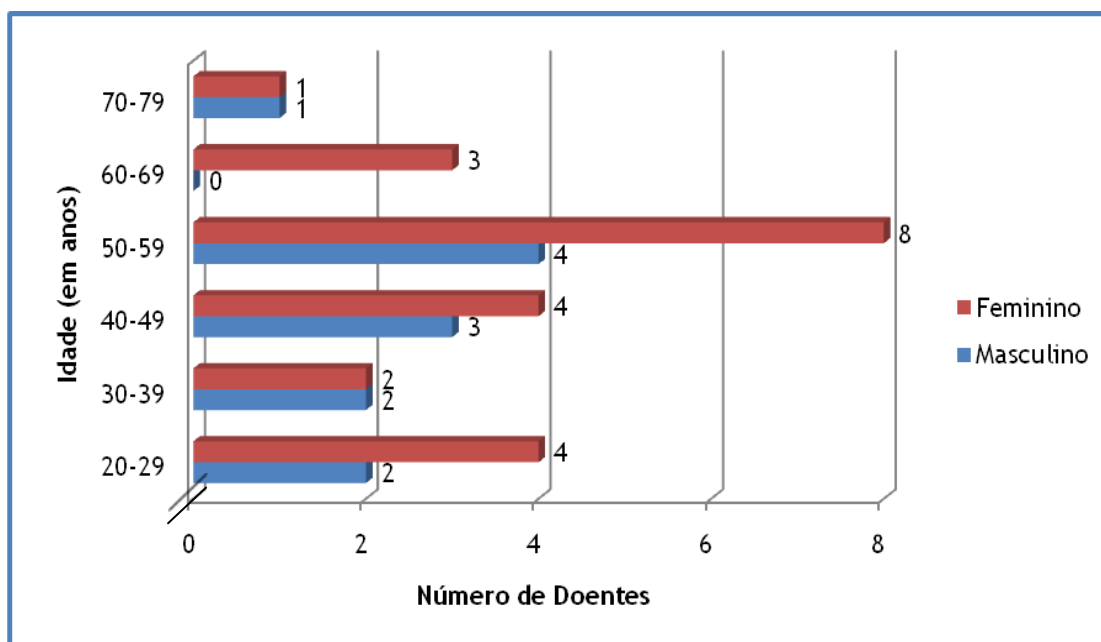


Figura 1. Distribuição dos doentes por sexo e idade. As barras representam o número absoluto de doentes em função da década, (n=34).

No que diz respeito aos hábitos tabágicos dos doentes seleccionados, a maioria era não fumadora, correspondendo a 85% dos pacientes. Dos restantes doentes, apenas 6% eram fumadores no momento do diagnóstico e 9% dos doentes eram ex-fumadores no referido período.

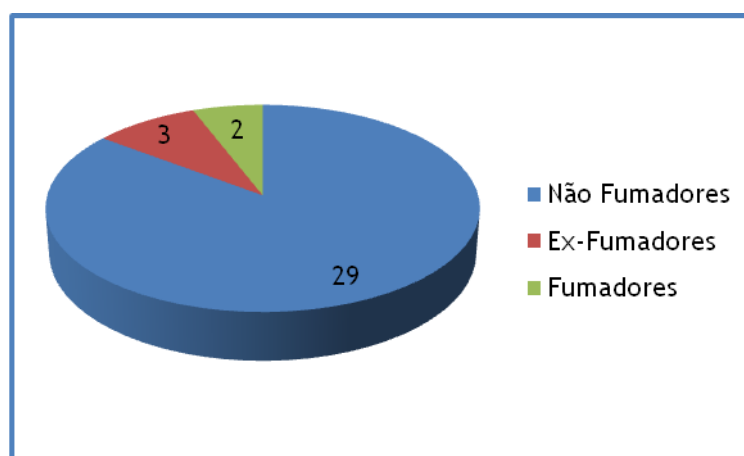


Figura 2. Hábitos tabágicos dos doentes seleccionados. O gráfico representa o número absoluto de doentes relativamente aos seus hábitos tabágicos, (n=34).

Relativamente à história ocupacional dos doentes, uma ampla gama de profissões era desempenhada por estes, aquando do diagnóstico.

Assim, as profissões desempenhadas eram variadas: indústria têxtil (oito), serviços administrativos (sete), construção civil (quatro), agricultura (três), empregado(a) comercial (três), professor(a) (dois), mecânica (um), empregada doméstica (um), auxiliar escolar (um), motorista (um), engenharia informática (um), cabeleireiro (um) e empregado(a) fabril (um).

Como demonstrado no gráfico III, as áreas ocupacionais mais prevalentes foram a Indústria têxtil e os Serviços Administrativos, correspondendo, respectivamente a 24% e 21%. Logo a seguir estão a construção civil, agricultura e empregado(a) comercial, que correspondem, respectivamente a 12% e 9%. Apenas 6% da amostra desempenhava a profissão de professor(a). As restantes ocupações representam apenas 3% da totalidade da amostra.

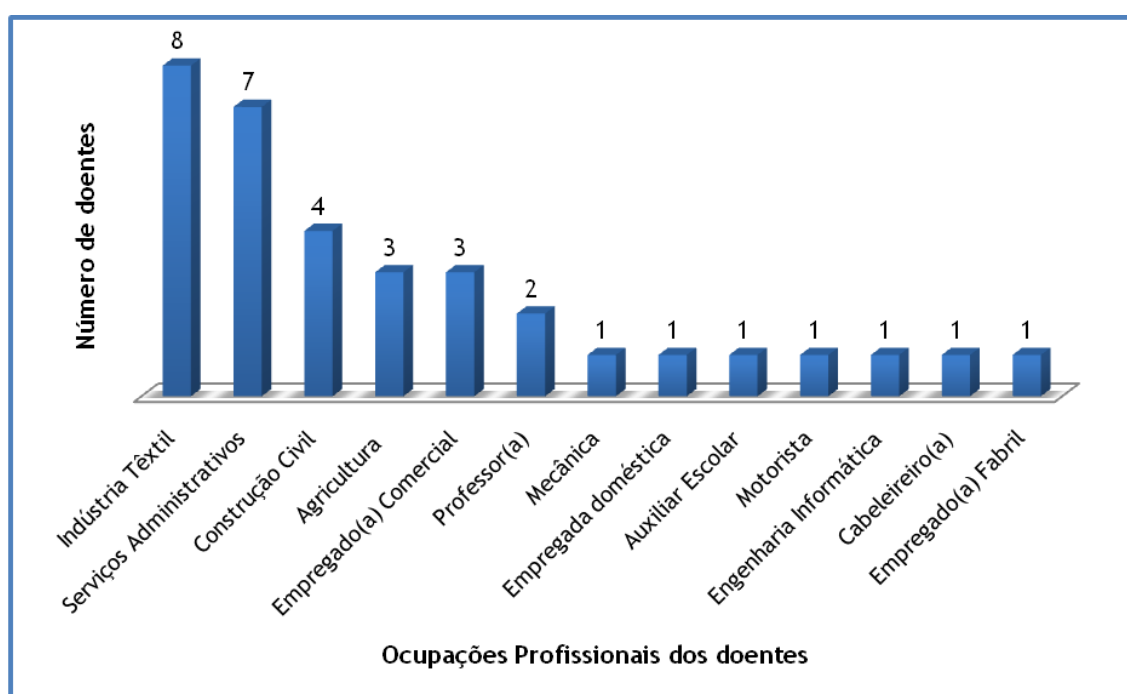


Figura 3. História ocupacional dos doentes. As barras representam o número absoluto de doentes relativamente à sua ocupação profissional, (n=34).

Caracterização Clínica

Inúmeros dados foram recolhidos com vista a traçar o perfil clínico dos doentes seleccionados, através da história clínica e exames complementares de diagnóstico. Do grupo em estudo, dois dos doentes apresentavam o diagnóstico de asma crónica concomitante ao de Sarcoidose, um de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) e três de SAOS (Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono).

Considerou-se como sintoma inicial à apresentação, aquele que motivou a procura de ajuda por parte do doente ou aquele que, de uma constelação de sintomas era o mais marcado, causando maior incapacidade funcional.

Assim, o eritema nodoso constituiu a manifestação clínica mais comum, afectando oito doentes da amostra analisada, o que corresponde a 24%. Os outros sintomas mais prevalentes são a uveíte, tosse seca crónica, dispneia e o achado ocasional na radiografia do tórax, que envolvem, cada um deles, quatro doentes, o que corresponde a 12% do grupo em estudo. A lesão cutânea eritematosa foi o sintoma inicial de três doentes (9%), cansaço fácil, toracalgia e febre persistente, constituíram o sintoma predominante de dois doentes (6%) e finalmente apenas um doente referiu o emagrecimento como principal sintoma à apresentação, que corresponde a 3% dos pacientes.

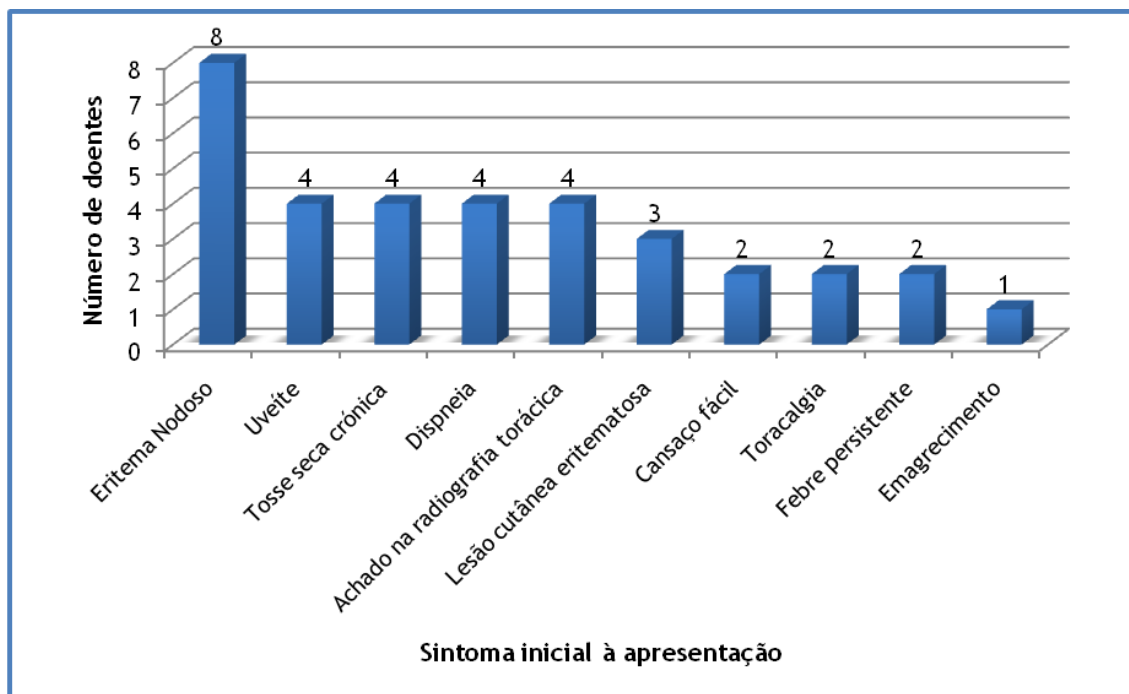


Figura 4. Sintoma inicial à apresentação.

As barras representam o número absoluto de doentes, no que diz respeito ao sintoma inicial à apresentação, (n=34).

No que diz respeito ao estudo funcional respiratório, foram recolhidos dados que permitiram classificar o padrão respiratório como obstrutivo, restritivo, misto ou sem alterações, recorrendo a exames executados pelo Laboratório de Exploração Funcional Respiratória, cujos resultados constam dos processos clínicos dos indivíduos analisados.

Do total dos 34 doentes do estudo, 19 apresentavam estudo funcional ventilatório normal, o que diz respeito a 56% do grupo em estudo. Um padrão obstrutivo foi observado em 32% e um padrão restritivo em 9% dos pacientes. Apenas um doente apresentava um padrão ventilatório de tipo misto (3%).

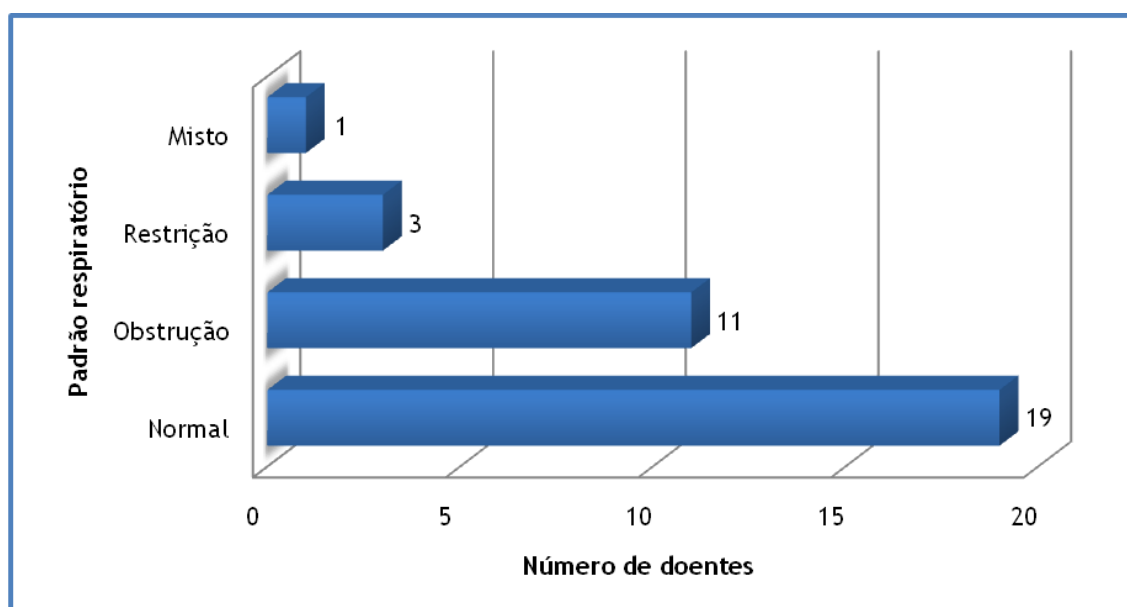


Figura 5. Estudo funcional ventilatório.

As barras correspondem ao número absoluto de doentes, relativamente ao seu tipo de padrão respiratório, (n=34).

A capacidade de difusão do monóxido de carbono também foi avaliada, recorrendo-se à DLCO/VA, já que é o valor corrigido para a ventilação alveolar.

Conclui-se que em 28 doentes, ou seja 82% da amostra, a capacidade de difusão do monóxido de carbono estava normal. Em 15% dos pacientes este parâmetro ventilatório mostrou-se diminuído e em apenas um doente se verificou que estava aumentado (3%).

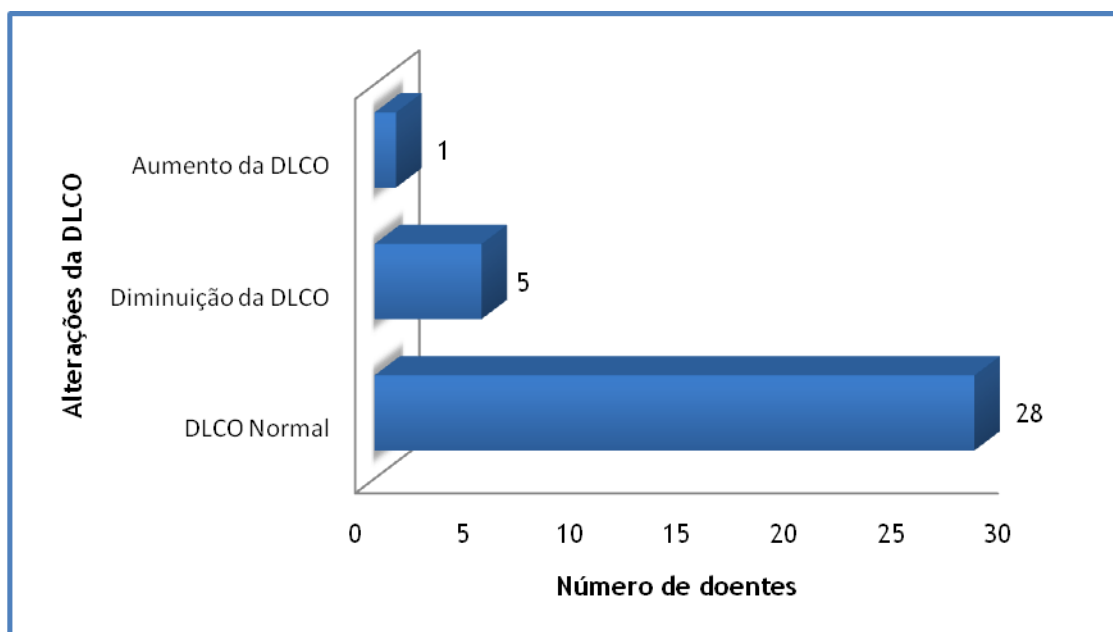


Figura 6. Estudo da DLCO.

As barras representam a frequência absoluta de doentes, relativamente às alterações observadas na capacidade de difusão do monóxido de carbono, (n=34).

As alterações na radiografia torácica, obtidas através dos registos clínicos dos pacientes seleccionados, são consistentes com reforço hilar bilateral em 53% da amostra, constituindo a alteração maioritária; padrão micronodular em 26% dos pacientes e em 18% dos mesmos existia um padrão reticular na radiografia torácica.

Apenas um doente não mostrou qualquer alteração neste exame complementar de diagnóstico (3%).

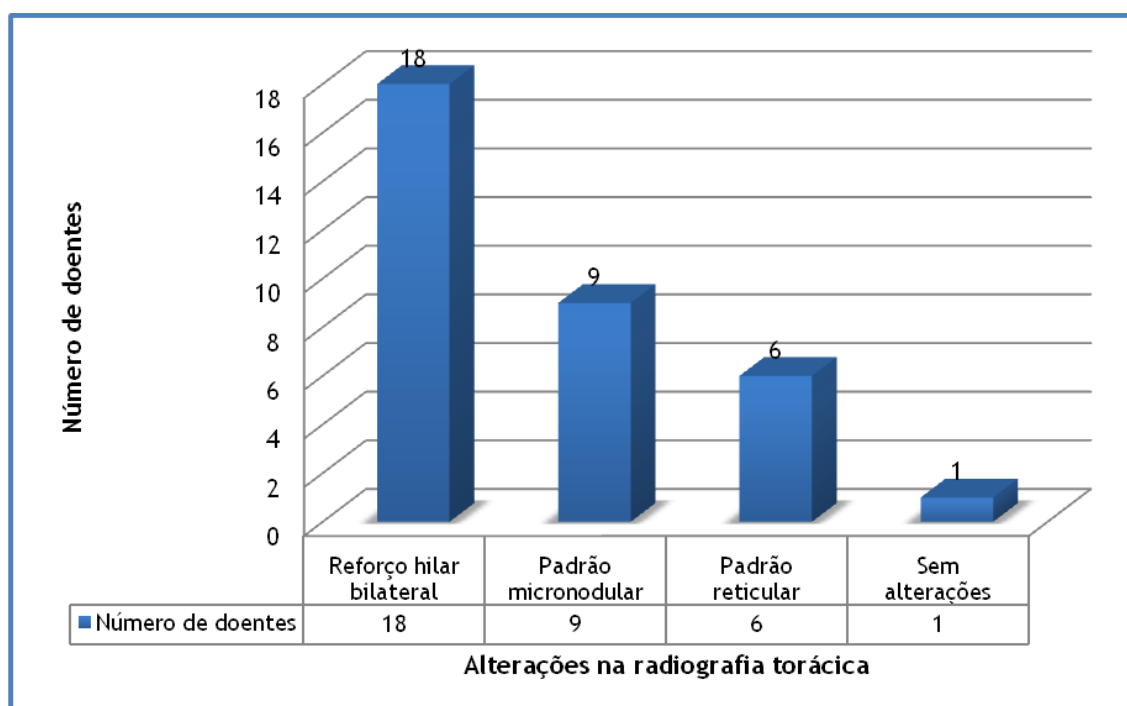


Figura 7. Alterações na radiografia torácica.

As barras correspondem ao número absoluto de pacientes relativamente às alterações observadas na radiografia do tórax, (n=34).

Uma vez que a TC do tórax apresenta maior sensibilidade e especificidade na avaliação da patologia do interstício pulmonar, face à radiografia do tórax, foram recolhidos os dados relativos a este exame complementar de diagnóstico, nomeadamente em relação à presença de alterações parenquimatosas e também à presença ou ausência de adenopatias hilares e mediastínicas.

Relativamente às alterações parenquimatosas presentes na TC do tórax, 26% da amostra apresentava um padrão micronodular difuso, que consiste na alteração mais prevalente observada. O segundo achado mais comum consiste na presença de traços de fibrose, correspondendo a 21% do grupo em estudo. Padrão reticular difuso e espessamento dos septos interlobulares foram observados, cada um, em 12% dos doentes, padrão reticulomiconodular em 3% e áreas em favo de mel, também em 3% da amostra. Em seis doentes não existiam alterações parenquimatosas, o que corresponde a 18%.

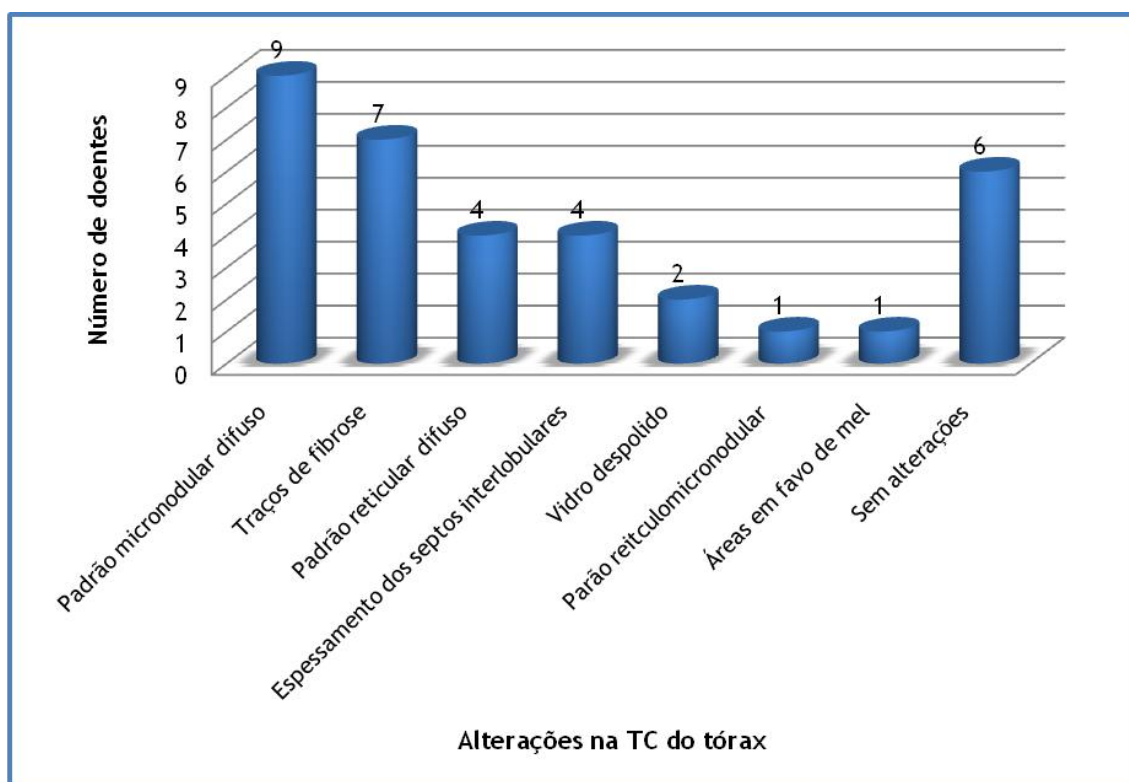


Figura 8. Alterações parenquimatosas na TC do tórax.

Os cilindros representam o número absoluto de doentes relativamente às alterações parenquimatosas presentes na TC torácica, (n=34).

TC (tomografia computadorizada)

No que diz respeito à presença de adenopatias visíveis na TC do tórax, todos os doentes apresentaram essas alterações, à excepção de dois doentes (6%), onde se constatou ausência de adenopatias, quer mediastínicas, quer hilares.

Em 15 doentes, observou-se a presença de adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais, o que corresponde a 44% da amostra, sendo, assim, a alteração maioritariamente encontrada. Adenopatias mediastínicas isoladas foram encontradas em 38% dos doentes. Adenopatias mediastínicas e hilares direitas e adenopatias mediastínicas e hilares esquerdas foram detectadas, respectivamente em 9% e 3% do grupo em estudo.

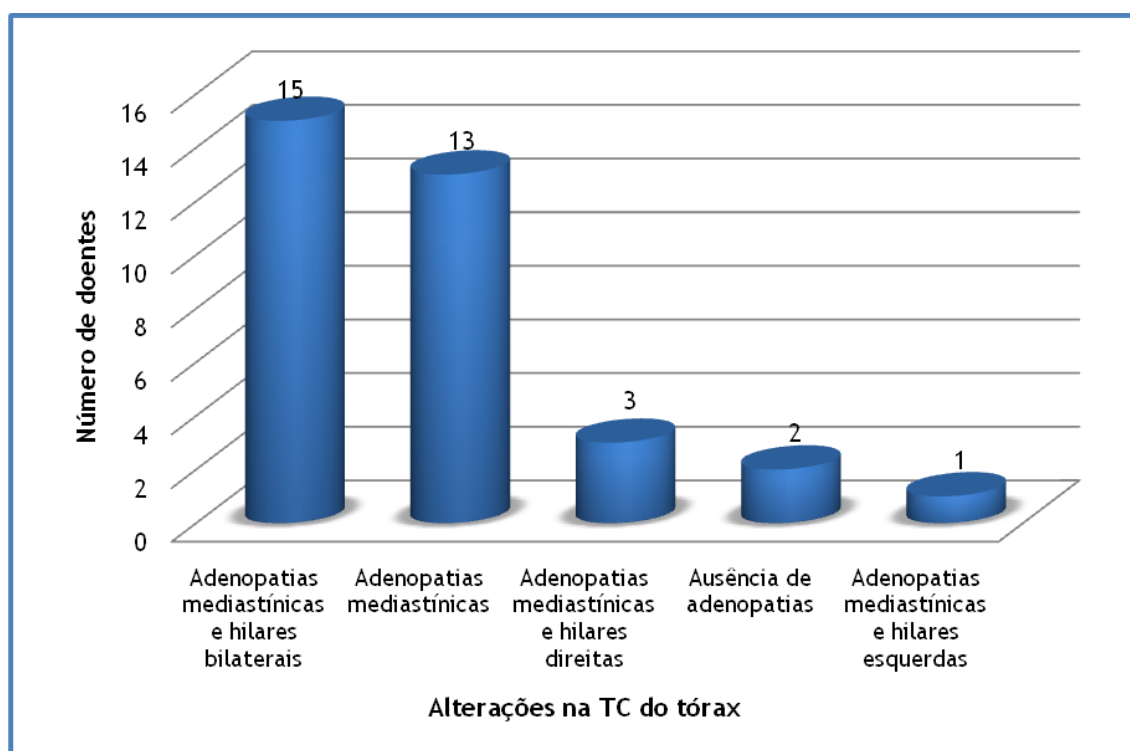


Figura 9. Alterações na TC do tórax

Os cilindros representam a frequência absoluta de doentes no que diz respeito às alterações visualizadas na TC do tórax, (n=34).

TC (tomografia computadorizada)

O LBA é importante no âmbito das patologias intersticiais, nomeadamente na Sarcoidose, constituindo um instrumento de apoio ao diagnóstico desta patologia. O estudo celular do LBA é de reconhecida utilidade no esclarecimento diagnóstico, juntamente com um quadro clínico e radiológico compatível. No presente estudo foi utilizada a relação entre linfócitos CD4 e CD8, observando, quais os doentes que apresentam uma relação superior ou inferior a 3,5, que é o limite considerado por Costabel.

Assim, do somatório de doentes analisados, o LBA foi realizado em 16 doentes (47%) aquando da broncofibroscopia, ao passo que os 18 pacientes restantes (53%) não realizaram este exame.

Dos 47% dos doentes que efectuaram este exame, uma relação $CD4/CD8 > 3,5$ foi observada em 11 indivíduos, o que corresponde a 32% do grupo em estudo. Uma relação $CD4/CD8 < 3,5$ estava presente em cinco doentes, perfazendo 15% da amostra. Assim, o valor médio obtido para os resultados desta relação é $8,58 \pm 7,43$, sendo o valor mínimo de 2,3 e o valor máximo de 26,9. Nos doentes em que se observou uma relação $CD4/CD8 > 3,5$, a população celular presente no LBA era composta, principalmente por linfócitos.

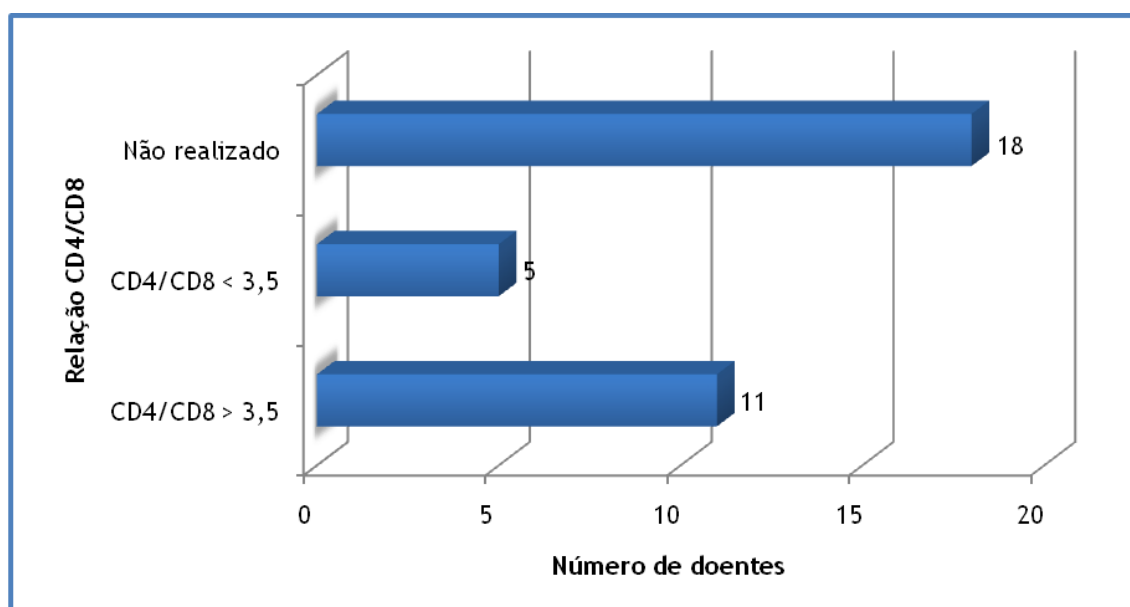


Figura 10. Relação CD4/CD8 no LBA.

As barras representam o número absoluto de pacientes relativamente à relação dos linfócitos CD4/CD8, presente no lavado broncoalveolar, podendo ser inferior ou superior a 3,5, quando o este último é realizado, (n=34).

O diagnóstico de Sarcoidose requer a comprovação histológica de granulomas não caseosos, associada a um quadro clínico compatível.

Considerou-se como modalidade de biópsia, para cada doente, aquela que permitiu obter o diagnóstico histológico definitivo de Sarcoidose, não contabilizando outros procedimentos de biópsia realizados, mas que foram inconclusivos.

Com este estudo, analisaram-se informações relativas aos tipos de biópsia utilizadas, que neste caso consistiram em: mediastinoscopia (19), biópsia pulmonar cirúrgica (cinco), biópsia cutânea (cinco), BPTB (três), biópsia brônquica (um) e biópsia de adenopatia cervical (um).

A mediastinoscopia foi, assim, a modalidade mais usada para obtenção de diagnóstico histológico, representando 56% da totalidade. Em seguida surgem a biópsia pulmonar cirúrgica e a biópsia cutânea, que perfazem 15%, cada uma. A biópsia BPTB corresponde a 9% e finalmente a biópsia brônquica e a biópsia de adenopatia cervical foram as menos realizadas, perfazendo 3%.

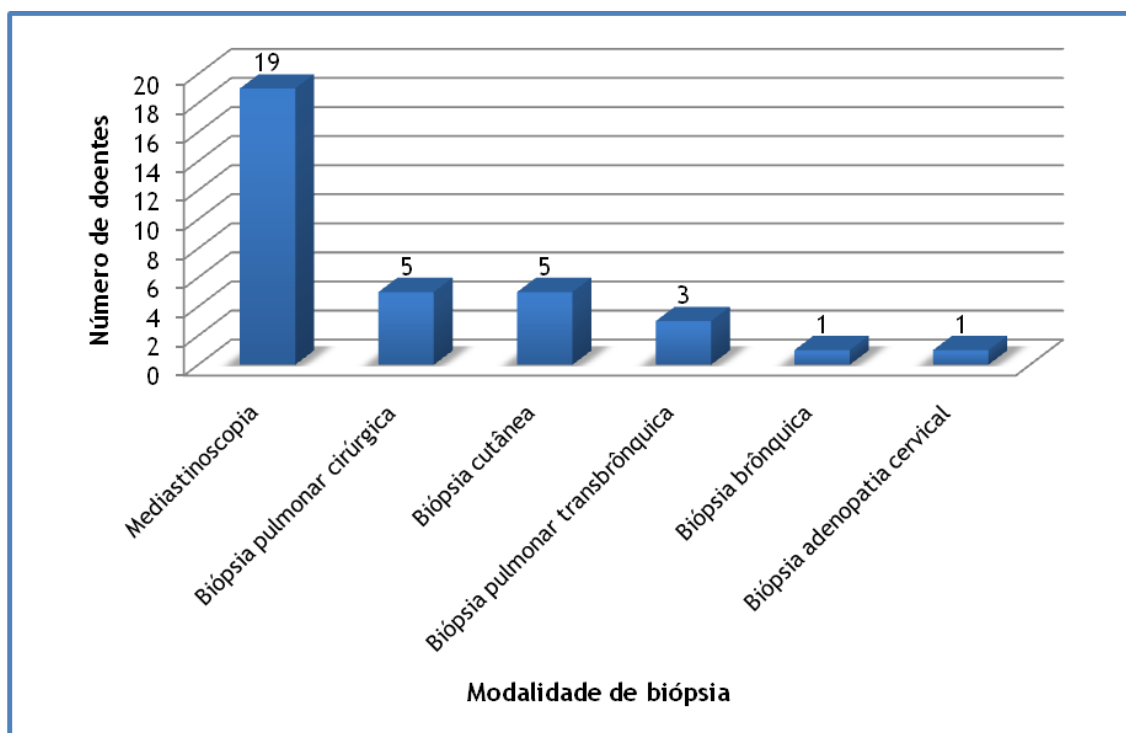


Figura 11. Modalidades de biópsia utilizadas no diagnóstico histológico. As barras representam a frequência absoluta de doentes relativamente ao tipo de biópsia efectuada e que permitiu a obtenção do diagnóstico histológico, (n=34).

Foram seleccionados alguns parâmetros analíticos, que, muitas vezes, podem estar alterados na Sarcoidose.

Estes estão apresentados na Tabela 5:

Tabela 5. Parâmetros analíticos analisados

Os valores representam a frequência absoluta (FA) e frequência relativa (%) dos pacientes relativamente a alterações dos parâmetros analíticos analisados, (n=34).

ECA (enzima conversora da angiotensina), VS (velocidade de sedimentação), FA (fosfatase alcalina)

	Normal		Aumentado	
	FA	%	FA	%
ECA	17	50%	17	50%
VS	26	76%	8	24%
Cálcemia	30	88%	4	12%
Calciúria	31	91%	3	9%
Creatinina	31	91%	3	9%
FA	30	88%	4	12%

Concluiu-se que a ECA foi o parâmetro analítico que estava aumentado em número superior de doentes (17), o que representa 50% da amostra seleccionada. Considera-se que a ECA está elevada a partir de 68 UI/L. A média para os valores de ECA obtidos é de $70,48 \pm 45,77$, sendo o valor mínimo de 7,7 e o valor máximo de 178,3.

A VS mostrou-se alterada em oito doentes (24%), a calcémia em quatro (12%), a calciúria estava aumentada em três doentes (9%), a creatinina em três pacientes (9%) e finalmente, quatro doentes apresentavam FA aumentada (12%).

Observou-se, também, que da amostra apenas um doente apresentava anemia (3%). Linfopenia no sangue periférico foi um achado observado em cinco doentes, o que corresponde a 15% da amostra.

Foi, igualmente verificado, quais os doentes que iniciaram tratamento médico imediatamente após o diagnóstico, de acordo com o quadro clínico que apresentavam e sua severidade e aqueles que não necessitaram de iniciar o referido tratamento.

Observou-se que 27 doentes iniciaram terapêutica médica, o que corresponde a 79% do grupo em estudo. Os restantes 7 doentes não necessitaram de tratamento imediato.

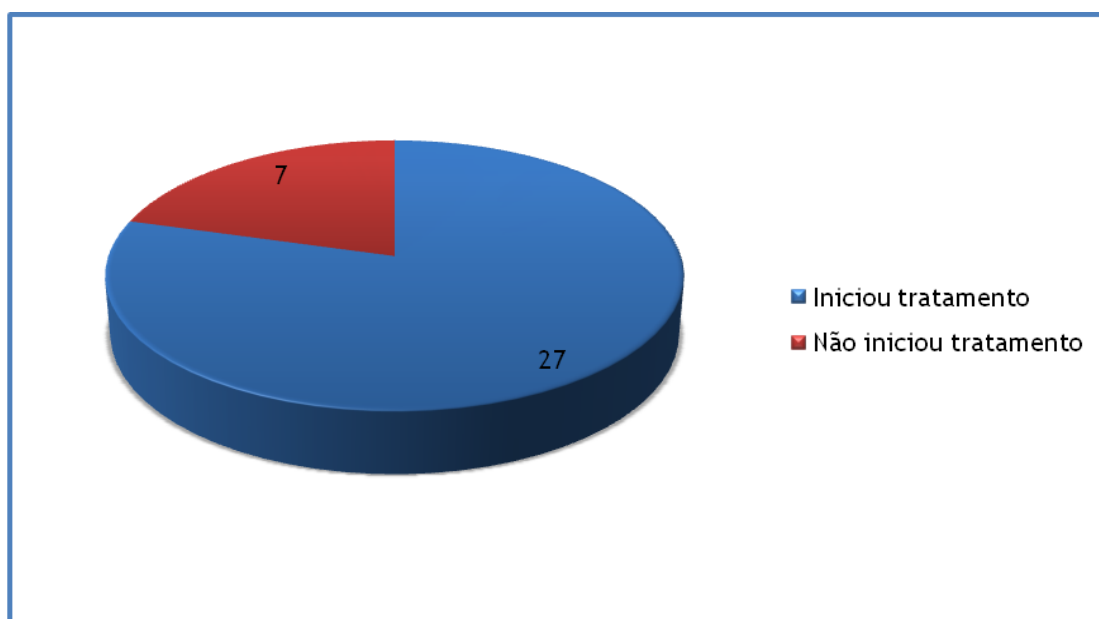


Figura 12. Distribuição dos doentes consoante a necessidade de tratamento. As fatias representam o número absolutos de doentes relativamente à necessidade de iniciar tratamento médico quando do diagnóstico de Sarcoidose, (n=34).

Todos os doentes realizaram terapêutica com corticoterapia. Num doente com diabetes mellitus insulina tratada houve necessidade de iniciar azatioprina para reduzir dose de corticóide.

É importante referir, ainda, que dos 27 doentes que haviam iniciado tratamento médico, aquando do diagnóstico, nove destes (33%) cessaram o referido tratamento, uma vez que a sua doença entrou em remissão. No entanto, em três destes nove doentes, houve necessidade de reintroduzir a corticoterapia por recidiva da patologia.

Avaliou-se o desenvolvimento de complicações da Sarcoidose, no decorrer da evolução da patologia, presentes nos registos médicos das consultas de seguimento destes doentes.

A fibrose pulmonar estava presente em quatro doentes (12%) e a insuficiência respiratória em três (9%), ao passo que nos restantes, ou seja, em 79% da amostra, não havia evidência de qualquer complicação.

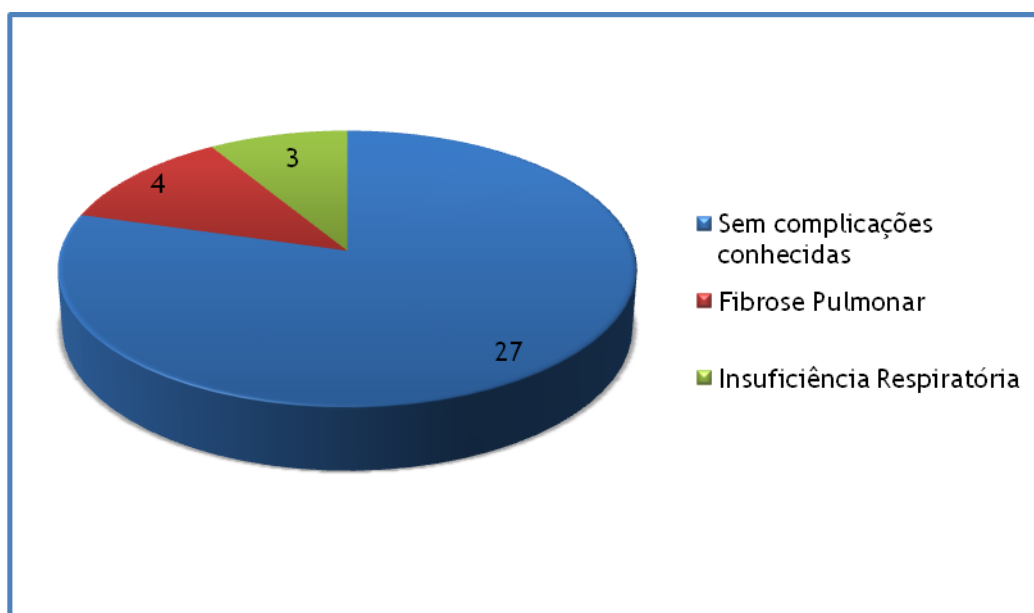


Figura 13. Desenvolvimento de complicações na Sarcoidose. As fatias representam a frequência absoluta de doentes relativamente à presença de complicações ou à sua ausência, no decorrer da evolução da patologia, (n=34).

Discussão

Caracterização Epidemiológica

No presente estudo verificou-se que, apesar da amostra ser variável quanto ao sexo, a distribuição etária é semelhante no grupo feminino e masculino.

Assim, verificou-se que a média de idades da amostra era de 47,26, nos indivíduos do sexo feminino de 46,86 e de 48,00 para o sexo masculino.

Segundo a literatura actual, a Sarcoidose afecta principalmente adultos jovens, habitualmente com idade inferior a 40 anos e com pico de incidência entre os 20 e 29 anos [9, 38].

Num estudo realizado em Rochester (Minnesota, EUA), verificou-se uma incidência da doença semelhante em homens e mulheres, com um pico de incidência, no sexo masculino, entre os 30 a 39 anos e entre 40 a 49 anos de idade no sexo feminino [39].

Hillerdal *et al* [40] concluíram no seu estudo que o pico de incidência para ambos os sexos se situava entre os 20 e 34 anos de idade. No estudo de Byg *et al* [41], verificou-se um pico de incidência nos homens, entre 30 e 34 anos e nas mulheres entre os 25 e 29 anos e os 65 e 69 anos de idade. A idade média foi de 38 anos para o sexo masculino e de 45 anos para o sexo feminino. A doença é rara na infância e nos idosos [38]. No grupo em estudo, havia, igualmente menor número de doentes nas faixas etárias mais avançadas.

Neste trabalho, a doença afecta maioritariamente pacientes numa faixa etária mais envelhecida, nomeadamente nos indivíduos do sexo masculino, uma vez que existe maior número de doentes na faixa etária de [50;59] anos. No caso das mulheres, a média de idades não foi muito discrepante, face ao referido nos estudos supracitados.

Este ponto pode ser explicado por atrasos no diagnóstico na amostra em estudo, uma vez que dada a complexidade da patologia, há recurso a várias especialidades médicas, há um vasto diagnóstico diferencial que associados a enorme variabilidade clínica e exames complementares de diagnóstico pouco específicos, contribuem para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar.

O predomínio do sexo feminino presente neste trabalho é consistente com o estado da arte actual. As mulheres apresentam um risco mais elevado de desenvolver Sarcoidose [42], sendo que alguns estudos referem que esse mesmo risco é de dois, outros de 1,3 [14, 29, 43].

Os resultados obtidos para os hábitos tabágicos do grupo em estudo, são concordantes com estudos anteriores, que afirmam que a incidência de Sarcoidose é maior nos não-fumadores do que nos fumadores [14, 44, 45].

O tabaco aumenta a quantidade de macrófagos alveolares, mas também, influencia a sua actividade funcional. Assim, este achado apoia a possibilidade de que, os fumadores que acumulam grandes quantidades de macrófagos no tracto respiratório inferior, têm menor tendência a desenvolver Sarcoidose. Os pulmões dos fumadores serão, assim, capazes de remover os estímulos, que ao contrário, contribuiriam para o desenvolvimento das alterações histológicas da Sarcoidose [44].

A etiologia da Sarcoidose permanece desconhecida, apesar dos inúmeros estudos de carácter epidemiológico desenvolvidos nos últimos 50 anos [46]. Para que a patologia ocorra, os pacientes devem experienciar uma interacção específica entre um ou mais estímulos e uma ou mais alterações imunológicas [47].

A exposição ambiental pode modificar os efeitos de polimorfismos genéticos, ao fornecer um substrato viável para o desenvolvimento da doença ou porque os efeitos de dada exposição podem modular a actividade de um gene. Assim, a Sarcoidose é uma patologia que pode ser entendida como contexto-dependente, onde entram um hospedeiro susceptível e uma exposição relevante [48]. A existência de aglomerados da doença é bem documentada e é um instrumento ao serviço da pesquisa etiológica [49].

O estudo de caso-controlo da Ilha de Man, realizado em 1987, demonstrou que 39,6% dos casos de Sarcoidose reportavam contacto prévio com uma pessoa com diagnóstico conhecido de Sarcoidose, comparando com 1-2% dos controlos. Estes contactos incluem membros que habitam a mesma casa, colegas de trabalho e amigos [50].

No estudo efectuado, observa-se que as profissões que abrangiam maior número de doentes eram: a indústria têxtil, os serviços administrativos, construção civil, agricultura e área comercial, com os restantes a terem menor representatividade.

Em algumas destas ocupações pode-se equacionar exposição a estímulos relacionados com o desenvolvimento da doença, analisados em inúmeros estudos, sendo o estudo ACCESS [14], um dos mais precisos realizados nesta área, tendo observado uma associação positiva entre a Sarcoidose e o trabalho na agricultura, a exposição a insecticidas no trabalho, ocupações relacionadas com aves, produção de automóveis, professores, médicos e bioaerossóis microbianos, presentes em ambientes bolorentos.

O presente trabalho focou-se na ocupação desenvolvida na altura do diagnóstico, não avaliando a história ocupacional durante o período que o precedeu.

Os trabalhadores rurais, assim como os da indústria têxtil e construção civil têm maior probabilidade de estar expostos a substâncias químicas, partículas aerossolizadas, que incluem silicatos, proteínas animais, no caso da agricultura, fungos, bactérias, micotoxinas e endotoxinas.

É intrigante o número de doentes que desempenham funções administrativas, podendo indicar, que não é apenas o trabalho ao ar livre que está implicado na patogénese, mas também os ambientes internos, sendo fundamental uma história ocupacional cuidada, que procure indícios de humidade e bolor, por exemplo.

Caracterização Clínica

A Sarcoidose pode envolver, virtualmente, qualquer órgão, originando uma ampla variedade de manifestações clínicas [51]. Assim, o envolvimento multissistémico é característico, mas o envolvimento pulmonar normalmente domina.

As manifestações mais frequentes incluem: sintomas respiratórios, localizações extratorácicas, sintomas constitucionais e eritema nodoso [21].

As lesões oculares e cutâneas são, a par do envolvimento pulmonar, muito frequentes. No grupo em estudo essa situação é verificada, visto que o eritema nodoso foi o sintoma mais frequente, 9% dos doentes apresentaram inicialmente lesão cutânea eritematosa e a uveíte, que é a forma mais comum de envolvimento ocular [6], foi observada em 12% dos doentes, tal como a tosse seca crónica, a dispneia e o achado acidental na radiografia do tórax, corroborando o que os estudos afirmam, que o pulmão, olho e pele são os órgãos preferenciais da Sarcoidose. Além disso, o eritema nodoso é a lesão cutânea não-específica mais comum da Sarcoidose [52].

Dispneia, tosse seca crónica e toracalgia podem ocorrer em um terço até metade dos pacientes, sendo a tosse seca crónica o sintoma respiratório mais comum [3, 21]. Febre, fadiga, perda de peso e mal-estar estão presentes em um terço dos pacientes [9]. Na amostra em estudo, os sintomas respiratórios encontrados em maior número de doentes, foram a tosse seca crónica e a dispneia, em número igual de pacientes (quatro), pelo que a primeira não é o sintoma mais comum, como dito anteriormente. A toracalgia, foi também um dos sintomas que motivou a procura de ajuda médica, como consta na literatura.

Os sintomas constitucionais, apesar de não terem sido maioritários, fazem parte da constelação de sintomas observados, o que demonstra que a variabilidade na apresentação foi, também, observada no presente trabalho. Uma percentagem considerável de pacientes apresenta doença assintomática, sendo esta descoberta através de radiografia torácica de rotina, o que foi observado neste trabalho, ao existirem quadro doentes onde se verificou essa situação.

Assim, a amostra em estudo apresenta variabilidade de apresentação, com destaque para o envolvimento pulmonar, ocular e cutâneo (foram predominantes), estando em concordância com o estado da arte actual.

Relativamente à PFR, todas as variedades de alterações possíveis de observar podem estar presentes na Sarcoidose: obstrução, restrição, alterações da difusão ou uma combinação destas [19]. O principal valor das PFR é monitorizar a evolução da doença, através de medições sequenciais ao longo do tempo [53], devendo ser realizadas em todos os doentes, tal como se observou na amostra, em que todos os doentes efectuaram as provas aquando do diagnóstico. Os resultados obtidos são consistentes com o estado da arte, uma vez que estão presentes o padrão restritivo, obstructivo, misto e sem alterações.

Um estudo de 18 pacientes, todos eles com redução dos volumes pulmonares ou da DLCO, descobriu que todos os doentes apresentavam igualmente obstrução das vias aéreas [54].

Outro estudo, com 107 pacientes com Sarcoidose diagnosticada recentemente, demonstrou que em 61 pacientes a razão VEF₁:CVF (razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada) estava diminuída, a DLCO estava reduzida em 29 doentes e apenas sete doentes apresentavam alteração restritiva [55].

No presente estudo o padrão obstructivo foi observado em 32% dos doentes e o padrão restritivo em 9%, o que se relaciona com o segundo estudo referido. Segundo Cottin [32], apesar de um problema restritivo ocorrer tipicamente, a alteração obstructiva está presente em 10 a 50% dos doentes.

Uma fatia considerável da amostra não apresentava alterações nas PFR, o que se relaciona, provavelmente, com o facto de alguns dos doentes não apresentarem envolvimento pulmonar ou esse envolvimento não ser severo, uma vez que estes defeitos funcionais são mais proeminentes nos estadios avançados da doença.

A DLCO é o parâmetro mais sensível das PFR [22], contudo, a limitação da capacidade de difusão não é assim tão frequente [1]. Em 25 a 50% dos doentes esta pode estar reduzida, sendo que a oxigenação arterial é, habitualmente, preservada até estadios tardios da doença [56].

No grupo em estudo e em concordância com a literatura a maioria dos doentes apresentava uma DLCO normal (82%) ou diminuída (15%), com apenas um doente a evidenciar aumento deste parâmetro.

As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos pacientes [57], com 90% a 95% a evidenciar uma radiografia do tórax anormal à apresentação [25]. Adenopatias hilares bilaterais, com ou sem infiltrados parenquimatosos são um achado típico, contudo, uma grande variedade de padrões radiológicos podem ser observados [58].

No presente estudo, a alteração maioritariamente encontrada foi o reforço hilar bilateral, concordante com a presença de aglomerados adenopáticos, o que está de acordo com o que a literatura afirma.

A infiltração pulmonar é usualmente, bilateral, simétrica e difusa, sendo o infiltrado pulmonar típico caracteristicamente micronodular [3, 57]. Na amostra em estudo verificou-se esse facto, dado que foi o padrão pulmonar mais visualizado, logo a seguir à presença do reforço hilar bilateral.

Em seis doentes o padrão presente foi o reticular, que representa uma rede de opacidades lineares, que envolvem espaços de baixa densidade. Geralmente, observa-se quando existe destruição do interstício, como consequência do espessamento intersticial [1].

Apenas um doente não apresentou qualquer tipo de alteração na radiografia torácica, provavelmente porque se trata de um caso de Sarcoidose extratorácica, ainda sem envolvimento pulmonar, mas mesmo doentes que tenham um exame normal, podem apresentar granulomas nos pulmões, identificados histologicamente [23].

Apesar de a TC torácica não constituir um exame obrigatório em todos os doentes, na amostra analisada todos os doentes haviam realizado este exame complementar aquando do diagnóstico. Esta situação pode ser explicada pelo facto de a Sarcoidose não ter sido a principal hipótese de diagnóstico inicial, ter sido necessário esclarecer achados presentes na radiografia torácica ou ter existido complicações pulmonares a ser esclarecidas.

A TC pode demonstrar adenopatias mediastínicas impossíveis de observar na radiografia convencional e também é superior na visualização do envolvimento parenquimatoso.

Nos indivíduos em estudo, seis não apresentavam alterações parenquimatosas, sem implicar a presença ou ausência de adenopatias.

O padrão mais encontrado foi o micronodular, o que está de acordo com a literatura, uma vez que os nódulos, que representam agregados de granulomas, são a alteração mais comum na TC [25, 57]. No estudo de Murdoch *et al* [59], todos os doentes apresentavam opacidades nodulares na TC.

Em sete doentes observou-se a presença de traços de fibrose na TC realizada à apresentação, sem evidências de outras alterações ou distorção da arquitectura. Os restantes padrões observados foram padrão reticular difuso, espessamento dos septos interlobulares, vidro despolido, padrão reticulonodular e favo de mel.

O espessamento dos septos interlobulares é uma alteração comum, que resulta do envolvimento do sistema linfático [9, 33], que juntamente com o padrão em favo de mel, constituem um exemplo de opacidades reticulares [1]. O padrão em vidro despolido traduz um aumento da densidade pulmonar e em 80% dos casos representa doença activa, pelo que são bons locais para a realização de biópsia [1]. Assim, a amostra em estudo apresentou os achados mais comuns visíveis na TC, como atestado por outros estudos.

As adenopatias intra-torácicas representam a alteração radiológica mais observada na Sarcoidose [60]. A TC é superior a delinear as estruturas mediastínicas e hilares [56], pelo que permite caracterizar melhor o envolvimento pulmonar.

Adenopatias mediastínicas sem envolvimento hilar ou com envolvimento hilar unilateral são raros [61]. Este trabalho contradiz a primeira parte desta afirmação, uma vez que 15 doentes apresentavam adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais e 13 apenas adenopatias mediastínicas, o que constitui uma diferença mínima. As adenopatias mediastínicas e hilares unilaterais constituíram um achado pouco observado, como referido anteriormente.

Somente dois doentes não apresentavam qualquer tipo de adenopatia à apresentação, podendo representar aqueles sem envolvimento pulmonar ou que o tenham mas que constituem a pequena proporção de doentes que não apresentam estas alterações.

Na Sarcoidose o componente de linfócitos T pode ser compartimentalizado em células T CD4 e CD8. Assim a razão entre CD4/CD8 tem utilidade diagnóstica, favorecendo o diagnóstico de Sarcoidose quando está aumentada. Contudo este parâmetro deve ser integrado com outros dados do LBA e dados clínicos, uma vez que isoladamente é de pouca utilidade [62]. Uma razão superior a 3,5 tem uma sensibilidade de 52 a 59% e uma especificidade de 94 a 96% [63], que foi o valor utilizado neste trabalho.

Os resultados relativos a esta relação são compatíveis com a literatura, na medida em que dos doentes que realizaram LBA, dez apresentaram uma relação superior a 3,5 e em seis doentes observou-se uma relação inferior a esse valor, o que pode acontecer, dado que esta razão pode ser normal em 10 a 15% dos doentes [63] e pode estar diminuída em cerca de 10% dos casos [64].

Uma percentagem significativa de doentes não efectuou este exame, 18 doentes, estando relacionado com a situação clínica inicial de cada doente, apresentação inicial e principais diagnósticos pensados á apresentação que permitiriam dispensar a utilização deste recurso diagnóstico.

Como referido anteriormente, o diagnóstico de Sarcoidose exige um quadro clínico compatível e a demonstração de granulomas epitelióides não-caseosos, excluindo outras doenças que podem mimetizar um quadro semelhante [23].

As amostras de biópsia devem ser obtidas dos locais mais acessíveis, como os gânglios periféricos e tecido cutâneo, como aconteceu neste trabalho, visto observar-se que o diagnóstico histológico final de Sarcoidose foi obtido em cinco doentes através de biópsia cutânea e por biópsia de adenopatia cervical num doente.

A broncoscopia é uma ferramenta importante, permitindo a realização em simultâneo de BPTB, que constitui, habitualmente o procedimento inicial recomendado [6, 9, 31]. A probabilidade de diagnóstico é elevada, podendo variar entre 40 a 90%.

Na amostra apenas três doentes obtiveram confirmação histológica a partir da BPTB, o que também está de acordo com a literatura, uma vez que cerca de um terço destes procedimentos pode ser não diagnóstico [31]. A biópsia brônquica também deverá ser executada, dado que a possibilidade de demonstração dos granulomas pode atingir os 40 a 60% [6]. Neste trabalho apenas permitiu o diagnóstico de um doente.

Assim, a maioria dos doentes analisados não obteve diagnóstico histológico a partir dos procedimentos iniciais recomendados, tendo sido a mediastinoscopia a opção que maior número de diagnósticos positivos facultou; a biópsia pulmonar cirúrgica foi o procedimento de escolha em cinco doentes, em que os meios de diagnóstico anteriores falharam.

Esta situação é concordante com o estado da arte, uma vez que quando as técnicas broncoscópicas falham e não existem mais locais disponíveis para biopsar, a mediastinoscopia ou biópsia pulmonar cirúrgica são os próximos passos a seguir [6, 31].

Foram analisados vários parâmetros analíticos, com vista a analisar as manifestações biológicas mais comuns da Sarcoidose.

Níveis elevados de ECA, vistos em 30 a 80% dos casos, estão associados com Sarcoidose activa, contudo o seu emprego como marcador de doença é limitado, visto poder estar diminuído mesmo na patologia activa [22, 65].

Isto foi observado no grupo em estado, visto que 50% dos doentes apresentavam um valor sérico de ECA aumentando e nos restantes 50% o valor estava dentro da normalidade.

A VS está normal nos pacientes com Sarcoidose. É um teste inespecífico e que pode estar alterado em muitas situações, como anemia, neoplasias, doenças inflamatórias, gamopatias monoclonais e hipercolesterolemia. Na amostra estudada, oito doentes apresentavam valores de VS aumentados, contudo, tal pode ser decorrente de intercorrências clínicas e outras patologias concomitantes, que não foram abordadas.

A hipercalcémia ocorre em cerca de 10% dos pacientes com Sarcoidose e a hipercalcúria é três vezes mais frequente [66].

Não existe concordância com os estudos relativos ao metabolismo do cálcio, uma vez que a hipercalcémia foi a alteração mais observada, em quatro doentes e a hipercalcúria em apenas três doentes. Apesar de a diferença ser mínima, esta última não é a alteração do cálcio mais comum na presente amostra. Um nível sérico aumentado de creatinina pode significar comprometimento renal [21]. No presente estudo, esta alteração estava presente em três doentes, sem haver, no entanto, informações na história clínica, destes doentes, que documentassem envolvimento renal ou alterações do metabolismo do cálcio.

A função hepática, particularmente a FA, pode estar alterada em 20% dos doentes [21]. Na amostra, quatro doentes apresentam este parâmetro analítico alterado, mais uma vez sem existir dados clínicos que demonstrassem envolvimento gastrointestinal.

As alterações hematológicas, que envolvem as linhagens de células vermelhas e brancas são frequentes, mas raramente sintomáticas. Anemia ocorre em 4 a 20% dos pacientes e leucopenia ocorre em cerca de 40% dos casos, por redistribuição dos linfócitos T para os órgãos envolvidos [67, 68].

Do grupo em estudo apenas um doente apresentava anemia. Linfopenia no sangue periférico, estava presente em cinco doentes da amostra, o que demonstra o que está presente na literatura: a linfopenia é comum, mas outras alterações sanguíneas são pouco frequentes [21].

A expressão clínica, história natural e prognóstico da Sarcoidose é extremamente variável, com uma tendência para ora regredir ora agravar, quer espontaneamente, quer em resposta à terapêutica. Os corticóides e outros fármacos imunossupressores são efectivos em muitos casos, mas não são curativos, dado que recorrências são usuais com o desmame [69].

Uma quantidade significativa de doentes da amostra iniciou tratamento médico no momento do diagnóstico (79%), com recurso a corticoterapia em todos à excepção de um, em que foi necessário utilizar azatioprina. Esta percentagem pode dever-se à ausência de critérios para o tratamento, sendo este, muitas vezes empírico, à necessidade de iniciar terapêutica face à diminuição da qualidade de vida, à presença de sintomas que causam incapacidade severa e disfunção orgânica ou à decisão de iniciar tratamento nos doentes assintomáticos, com infiltrados pulmonares, que é uma área de controvérsia [70], uma vez que alguns defendem que a corticoterapia deve ser usada apenas para alívio sintomático, sem alterar o curso da doença [71] e outros afirmam que a terapia deve ser iniciada, mesmo nos doentes assintomáticos, mas com infiltrados pulmonares e doença activa, com o objectivo de evitar o desenvolvimento de fibrose [72]. Observou-se, ainda que do total de pacientes que iniciaram corticoterapia no momento do diagnóstico, em nove a doença entrou em remissão, cessando-se o tratamento. Porém, os corticóides foram reiniciados em três daqueles doentes, por recidiva da doença. Assim, exemplifica-se o que está presente na literatura actual: há doentes que nunca precisarão de terapia, outros vão necessitar de tratamento no momento do diagnóstico ou durante a evolução da doença, pode ocorrer regressão com o tratamento e pode, igualmente recidivar, quando este é descontinuado [3, 19, 35]. É sempre importante avaliar os benefícios e os riscos de iniciar terapia imunossupressora, e a decisão de tratar exige avaliação da gravidade e actividade da doença.

A Sarcoidose é uma doença benigna [46] e auto-limitada numa proporção significativa de indivíduos, contudo a doença evolui para a cronicidade em 10 a 30% dos pacientes [73].

As únicas complicações detectadas na informação clínica foram a fibrose e o desenvolvimento de insuficiência respiratória, sendo a primeira a complicação mais frequente da patologia [3, 21], como acontece no presente estudo.

Conclusões

Uma vez que a Sarcoidose é uma doença caracterizada por grande complexidade, quer em termos de etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, a obtenção de resultados estatísticos viáveis e correctos reveste-se de dificuldades: a fisiopatologia e etiologia ainda não totalmente clarificadas, grande variabilidade de apresentação, muitas vezes com sintomas e sinais inespecíficos, que atrasam a obtenção do diagnóstico, recurso a inúmeras especialidades médicas, tendo em conta a variabilidade sintomática, carência de exames complementares de diagnóstico específicos e sensíveis, lista extensa de possíveis diagnósticos diferenciais, curso evolutivo diversificado, com dificuldade em determinar o prognóstico e critérios para implementação terapêutica imprecisos.

Concretizado este trabalho de carácter descritivo, pode concluir-se que os resultados obtidos para a casuística em análise são concordantes com a literatura relativa ao assunto em estudo, tendo sido dadas explicações ao longo do texto para possíveis discrepâncias encontradas.

Assim, para a amostra de doentes estudada com diagnóstico de Sarcoidose, conclui-se que:

- 1) Se trata de um grupo de doentes adultos jovens, com idade ao diagnóstico ligeiramente superior ao normal para a patologia, com distribuição etária idêntica no sexo masculino e feminino;
- 2) A maioria dos doentes é não-fumador;
- 3) Existe grande variabilidade na história ocupacional, com a indústria têxtil e serviços administrativos a representarem a maior fatia;
- 4) O sintoma inicial á apresentação mais comum foi o eritema nodoso;
- 5) A maioria dos doentes apresentava um estudo funcional respiratório à apresentação normal e quando alterado, era maioritariamente do tipo obstructivo;
- 6) A DLCO mostrou-se normal na maioria dos doentes;
- 7) Na radiografia torácica, o reforço hilar bilateral foi o achado anormal encontrado com maior frequência;
- 8) Na TC do tórax, a alteração parenquimatosa mais prevalente foi o padrão micronodular difuso e em relação á presença de adenopatias, o mais comum foi a presença de adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais;
- 9) Uma relação CD4/CD8 superior a 3,5 estava presente na maioria dos pacientes que realizaram a LBA aquando do diagnóstico;

- 10) A mediastinoscopia foi o procedimento mais utilizado para obtenção do diagnóstico histológico;
- 11) A ECA estava aumentada em metade da amostra, a hipercalcémia foi mais comum do que a hipercalcúria e a VS e FA estavam aumentadas numa minoria do grupo em estudo;
- 12) A linfopenia foi a alteração hematológica mais observada na amostra;
- 13) A maioria dos indivíduos do grupo analisado iniciou corticoterapia, no momento do diagnóstico;
- 14) O desenvolvimento de complicações não foi frequente e a fibrose pulmonar foi a alteração verificada em maior número de doentes.

Foi possível verificar que a Sarcoidose é uma doença enigmática, que carece, ainda, de muitos estudos, para que possamos compreender melhor o seu funcionamento, para proporcionar melhores cuidados aos pacientes.

O acompanhamento dos doentes deve seguir uma abordagem multidisciplinar, uma vez que, como referido anteriormente, estes pacientes podem apresentar-se com grande variedade de sintomas, que podem consistir em simples sintomatologia constitucional ou relacionada com o envolvimento de órgãos específicos, que pode ser suficientemente severa para comprometer a vida das pessoas.

Pude observar com este trabalho que o estabelecimento do diagnóstico de Sarcoidose é, muitas vezes, uma tarefa difícil, com muitas interrogações pelo meio, baseando-se num conjunto de exames, em combinação com os sinais e sintomas, que permitem que a Sarcoidose seja o diagnóstico mais provável.

Observei também, que é um diagnóstico de exclusão, que se pensam noutras possibilidades diagnósticas até chegar ao diagnóstico final e que durante esse processo, a informação clínica circula por muitas especialidades e acaba por ser um processo dispendioso.

Concluo, assim, que consegui observar na amostra estudada muitas das vicissitudes desta doença, que ainda coloca muitos desafios aos investigadores, profissionais de saúde e aos próprios doentes e é fundamental que se continue a pesquisar e investigar, para que a Sarcoidose passe a ser cada vez menos o enigma que é hoje.

Bibliografia

1. Gomes MJM, Sotto-Mayor R. Tratado de pneumologia: Permanyer.
2. Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003;14(4):217-20.
3. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:46.
4. Scadding J. The eponymy of sarcoidosis. *J R Soc Med* 1981;74(2):147-57.
5. Sharma O. Definition and history of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:1-12.
6. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001;18(32 suppl):56s-68s.
7. Santa Rosa B. Sarcoidose, dúvidas ou certezas? 2009.
8. Parkes SA, Baker S, Bourdillon R, Murray C, Rakshit M, Sarkies J, et al. Incidence of sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax* 1985;40(4):284-7.
9. Statement on Sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
10. Fabrellas EF. Epidemiology of sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2007;43(2):92-100.
11. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10):1885-9.
12. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Medical Progress Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
13. Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis-immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(1):3-14.
14. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, 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;170:1324-30.
15. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354(9173):120-3.
16. Maier LA. Is smoking beneficial for granulomatous lung diseases? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):893-5.
17. Wiegand JA, Brutsche MH. Sarcoidosis is a multisystem disorder with variable prognosis-information for treating physicians. *Swiss Med Wkly* 2006;136(13/14):201-9.

18. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *2007;4(1):108-16.*
19. Grutters J, Drent M, van den Bosch J. Sarcoidosis. *Eur Respir Mon 2009;46:126-54.*
20. Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. Immunology and pathophysiology. *Eur Respir Mon 2005;32:49-63.*
21. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy 2005;60(5):565-82.*
22. Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med 2007;28(1):53-74.*
23. Poletti V, Casoni G, Chilosi M. Pathology. *Eur Respir Mon 2005;32:82-91.*
24. Lynch III JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med 1997;18(4):755-85.*
25. Verschakelen J. Sarcoidosis: imaging features. *Eur Respir Mon 2005;32:265-83.*
26. Sharma OP. Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. *Chest 1972;61(4):320-5.*
27. Farman J, Ramirez G, Rybak B, Lebwohl O, Semrad C, Rotterdam H. Gastric sarcoidosis. *Abdom Imaging 1997;22(3):248-52.*
28. Conron M, Young C, Beynon H. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology 2000;39(7):707-13.*
29. Pierce TB, Margolis M, Razzuk MA. Sarcoidosis: still a mystery? *Proc (Bayl Univ Med Cent) 2001;14(1):8-12.*
30. Bianco A, Spiteri M. Peripheral anergy and local immune hyperactivation in sarcoidosis: a paradox or birds of a feather. *Clin Exp Immunol 1997;110(1):1-3.*
31. Miliauskas S, Žemaitis M, Sakalauskas R. Sarcoidosis-moving to the new standard of diagnosis? *Medicina (Kaunas) 2010;46(7):443-6.*
32. Cottin V. Sarcoidose pulmonaire: difficultés du diagnostic. *Rev Med Interne 2011;32(2):93-100.*
33. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: Variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol 2010;73(1):66-73.*
34. Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon 2005;32:259-64.*
35. Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag 2009;5:575-84.*
36. Chesnutt AN. Enigmas in sarcoidosis. *West J Med 1995;162(6):519-26.*

37. Martin WJ, Iannuzzi MC, Gail DB, Peavy HH. Future directions in sarcoidosis research: summary of an NHLBI working group. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(5):567-71.
38. Antó J, Cullinan P. Clusters, classification and epidemiology of interstitial lung diseases: concepts, methods and critical reflections. *Eur Respir J* 2001;18(32 suppl):101s.
39. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard M, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986;123(5):840-5.
40. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(1):29-32.
41. 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(1):46-52.
42. Rybicki B, Maliarik M, Major M, Popovich Jr J, Iannuzzi M. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998;13(3):166-73.
43. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliank MJ. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145(3):234-41.
44. Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J, Petrie GR, Choo-Kang Y, Prescott RJ, et al. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax* 1986;41(10):787-91.
45. Valeyre D, Soler P, Clerici C, Pre J, Battesti J, Georges R, et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 1988;43(7):516-24.
46. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:13-22.
47. Judson MA. The etiologic agent of sarcoidosis: What if there isn't one? *Chest* 2003;124(1):6-8.
48. Culver DA, Newman LS, Kavuru MS. Gene-environment interactions in sarcoidosis: challenge and opportunity. *Clin Dermatol* 2007;25(3):267-75.
49. Newman L. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:23-48.
50. Parkes S, Baker S, Bourdillon R, Murray C, Rakshit M. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--1: A case controlled study. *Thorax* 1987;42(6):420-6.
51. Wu JJ, Schiff KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004;70(2).
52. Eklund A, Rizzato G. Skin manifestations in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;10:150-63.
53. Winterbauer R, Hutchinson J. Use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980;78(4):640-7.
54. Levinson RS, Metzger LF, Stanley NN, Kelsen SG, Altose MD, Cherniack NS, et al. Airway function in sarcoidosis. *Am J Med* 1977;62(1):51-9.

55. Harrison B, Shaylor J, Stokes T, Wilkes A. Airflow limitation in sarcoidosis--a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991;85(1):59-64.
56. Lynch JP, White E. Pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:105-29.
57. Balan A, Hoey E, Sheerin F, Lakkaraju A, Chowdhury F. Multi-technique imaging of sarcoidosis. *Clin Radiol* 2010;65(9):750-60.
58. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:102-20.
59. Murdoch J, Muller N. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *Am J Roentgenol* 1992;159(3):473-7.
60. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic Manifestations of Sarcoidosis in Various Organs1. *Radiographics* 2004;24(1):87-104.
61. Rockoff S, Rohatgi P. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *Am J Roentgenol* 1985;144(3):513-28.
62. Wells A. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010;19(117):237-41.
63. Drent M, Mansour K, Linszen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:486-95.
64. Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J* 1997;10(12):2699-700.
65. Maliarik MJ, Rybicki BA, Malvitz E, Sheffer RG, Major M, Popovich Jr J, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5):1566-70.
66. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 1996;109(2):535-9.
67. Kennedy D, Yamakido M. Hematologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992;13:455-8.
68. Sweiss NJ, Salloum R, Ghandi S, Alegre ML, Sawaqed R, Badaracco M, et al. Significant CD4, CD8, and CD19 lymphopenia in peripheral blood of sarcoidosis patients correlates with severe disease manifestations. *PLoS One* 2010;5(2):e9088.
69. Grutters J, van Den Bosch J. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28(3):627-36.
70. Baughman R, Lower E. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:301-15.
71. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4):893-8.
72. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early Treatment of Stage II Sarcoidosis Improves 5-Year Pulmonary Function. *Chest* 2002;121(1):24-31.

73. Saleem I, Beirne S, Egan J. Transplantation for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:327-34.