

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**JULIANA CARDOZO FERNANDES**

**ESTUDO DAS ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E  
FUNCIONAIS EM PACIENTES COM SARCOIDOSE  
SÉRIE DE CASOS**

**PORTO ALEGRE**

**2009**

**JULIANA CARDOZO FERNANDES**

**ESTUDO DAS ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E  
FUNCIONAIS EM PACIENTES COM SARCOIDOSE:  
SÉRIE DE CASOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva

**PORTO ALEGRE**

**2009**

F363e Fernandes, Juliana Cardozo

Estudo das associações clínicas, radiológicas e funcionais em pacientes com sarcoidose: série de casos / Juliana Cardozo Fernandes. - Porto Alegre, 2009.

79 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

Orientador: Luiz Carlos Corrêa da Silva

1. Pneumologia. 2. Sarcoidose. 3. Pulmão. I. Título. 2. Corrêa da Silva, Luiz Carlos.

CDD 616.244

Dedico este trabalho ao meu pai, exemplo de garra e força durante toda a sua vida, que sempre me motivaram a nunca desistir dos meus sonhos, mesmo nos momentos mais difíceis.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu esposo Marcelo Nunes Ferreira, e ao meu filho Matheus Fernandes Ferreira pela paciência e compreensão nos momento de ausência;

A minha irmã Letícia Cardozo Fernandes, pelo apoio e ajuda de sempre;

A minha colega de especialidade Dra. Letícia Beatriz Sanchez, pelo companheirismo e amizade;

Ao coordenador da pós graduação, Dr. José da Silva Moreira, pelo estímulo e exemplo do eterno gosto pela pesquisa;

Ao meu orientador, Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva, pelo incentivo e credibilidade desde os tempos da graduação;

A equipe do Laboratório de Função Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, Dr. Adalberto Sperb Rubin, Dr. Luciano Muller Corrêa da Silva, Técnicas de enfermagem Eunice Rodrigues e Cecília Griebeler, que contribuíram para minha formação de pneumologista e pelo exemplo de profissionais dedicados que são;

Aos mestres, Dr. Nelson da Silva Porto, Dr. Bruno Carlos Palombini e Dr. Jorge de Lima Hetzel, que foram exemplos de saber e motivadores da minha escolha profissional;

Aos na época estudantes, hoje colegas de medicina, Dr. Felipe Hertz, Dr. Denis Baroni, Dra. Fernanda Caraver, que foram colaboradores na coleta de dados deste trabalho;

## RESUMO

**Objetivo:** Este estudo de uma série de casos de sarcoidose propõe-se a descrever a correlação clínica, radiológica e funcional pulmonar, no momento do diagnóstico. Perfil demográfico, sintomas sistêmicos, manifestações extrapulmonares da doença, associação com outras doenças granulomatosas, histopatologia e achados laboratoriais.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de 103 casos com sarcoidose, atendidos em centro de referência no sul do Brasil, entre 1990 e 2003.

**Resultados:** Não houve diferença de frequência entre homens e mulheres (42% e 58% respectivamente). A média de idade foi de  $41,8 \pm 14,1$  anos. Houve predomínio em caucasianos (84%). Dados sobre tabagismo mostraram que 62% dos pacientes nunca fumaram, 29% eram tabagistas em abstinência e 9% tabagistas ativos. Dentre os dados clínicos destacaram-se: 86% eram sintomáticos, dentre eles, 77% tinham sintomas torácicos, sendo os mais prevalentes tosse (48%), dispnéia (41%) e dor torácica (18%). As manifestações extrapulmonares foram encontradas em 80% dos casos, sendo 21% com adenopatia periférica, 20% com artralgia, 17% com alterações cutâneas, 20% com alterações oftalmológicas, 10% com alterações cardiológicas, e 6% com litíase urinária. Sintomas sistêmicos como emagrecimento, febre e astenia foram encontrados em 35%, 23% e 23%, respectivamente. A espirometria foi realizada em 83 (82%) pacientes, com resultados anormais em 45% deles, com os seguintes padrões: restritivo em 23%, obstrutivo em 18% e misto em 4%. A distribuição dos tipos radiológicos mostrou 1% tipo 0, 32% tipo I, 49% tipo II e 18% tipo III. Realizaram radiograma de tórax e função pulmonar simultaneamente 73 pacientes, evidenciando-se correlação significativa entre a presença de distúrbio ventilatório e os tipos radiológicos I, II, III ( $p = 0,036$ ).

**Conclusão:** Os achados demográficos desta série mostram-se semelhantes aos descritos na literatura, particularmente na população européia. Houve correlação significativa dos diferentes tipos radiológicos (I, II, III) com a presença de alteração funcional pulmonar; entretanto, esses achados radiográficos e funcionais não se mostraram importantemente relacionados com os sintomas clínicos.

## ABSTRACT

**Objective:** This case study, aims to describe the correlation between clinical presentation, radiological findings and pulmonary function tests at the time of the diagnosis. Demographics, symptoms, extra pulmonary manifestation of the disease, association with other granulomatous diseases, hystopathological and laboratorial findings are also described.

**Methods:** A retrospective study of 103 patients with sarcoidosis treated at a referral centre in the south of Brazil , between 1990 and 2003.

**Results:** The gender distribution was not significantly different (men, 42%; women, 58%). Mean age was  $41,8 \pm 14,1$  years. Eighty four percent (84%) of the patients were Caucasians. Sixty two percent (62%) of the patients had never smoked, 29% were former smokers, and 9% were current smokers. Eighty six percent (86%) of the patients were symptomatic, where 77% presented with respiratory symptoms: cough (48%); dyspnea (41%); and chest pain (18%). The extra pulmonary symptoms were present in 80% of patients, lymphadenopathy (21%), articular manifestation (20%), skin lesions (17%), ocular lesions (20%), cardiac manifestations (10%) and renal stones (6%). Constitutional symptoms included like weight loss (35%), fever (23%) and fatigue (23%). Spirometry was performed in 83 (82%) of patients. Abnormal results were observed in 45%: restrictive pattern (23%), obstructive pattern (18%) and mixed pattern (4%). Radiological types were distributed as follows: 1% type 0; 32% type I, 49% type II and 18% type III. Seventy three patients had both chest radiograph and spirometry. Correlation was found between radiological type and function tests ( $p=0,036$ ).

**Conclusion:** The findings observed on our local cohort were similar to previously published studies from European cohorts. Significant correlation between radiological type and pulmonary function tests was found, although neither radiological type nor severity of pulmonary functional tests correlated with the clinical symptoms.

## LISTA DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 1: Distribuição por faixa etária e sexo nos 103 casos de sarcoidose .....                                       | 36 |
| Gráfico 2: Níveis de calciúria em 58 casos.....   | 37 |
| Gráfico 3: Frequência dos sintomas sistêmicos, pulmonares e localizados<br>extrapulmonares (%)......                    | 38 |
| Gráfico 4: Distribuição dos 88 pacientes com sarcoidose de acordo com a<br>classificação radiológica (%)......          | 39 |
| Gráfico 5: Classificação dos distúrbios pulmonares na espirometria.....   | 40 |
| Gráfico 6: Associação entre tipos radiológicos e presença ou ausência de distúrbio<br>ventilatório na espirometria..... | 41 |
| Gráfico 7: Associação entre tipos radiológicos e presença ou ausência de sintomas<br>torácicos.....                     | 42 |



## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1: Frequência e localização das lesões de sarcoidose .....                                 | 20 |
| Tabela 2: Tipos radiológicos conforme radiograma de tórax .....                                   | 24 |
| Tabela 3: Perfil dos 103 pacientes com Sarcoidose .....   | 43 |
| Tabela 4: Comparação entre a percentagem de tipos radiológicos com outras séries publicadas ..... | 48 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACCESS - A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

ATS - American Thoracic Society

ERS - European Respiratory Society

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

PPF - Pavilhão Pereira Filho (Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre)

WASOG - World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

HLA - Human Leukocyte Antigen

SAGA - Sarcoidosis Genetic Analysis

TCAR – Tomografia de Alta Resolução de Tórax

LBA - Lavado broncoalveolar

BTB – Biopsia transbrônquica

CVF – Capacidade Vital Forçada

DCO – Difusão de Monóxido de Carbono

TFN – Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | 12 |
| <b>1.1 Definição</b> .....  | 12 |
| <b>1.2 Histórico</b> .....  | 13 |
| <b>1.3 Epidemiologia</b> .....  | 14 |
| <b>1.4 Etiologia</b> .....  | 16 |
| <b>1.5 Imunopatogênese</b> .....  | 18 |
| <b>1.6 Diagnóstico</b> .....  | 20 |
| <b>1.6.1 Manifestações específicas de acordo com órgão ou sistema afetado....</b> | 20 |
| <b>1.7 Prognóstico</b> .....  | 29 |
| <b>1.8 Tratamento</b> .....   | 30 |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....  | 32 |
| <b>2.1 Objetivo geral</b> .....   | 32 |
| <b>2.2 Objetivos específicos</b> .....  | 32 |
| <b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....   | 33 |
| <b>3.1 Delineamento da pesquisa</b> .....   | 33 |
| <b>3.2 Critérios de seleção dos indivíduos</b> .....                              | 33 |
| <b>3.3 Metodologia</b> .....  | 33 |
| <b>3.4 Análise estatística</b> .....  | 35 |
| <b>4 RESULTADOS</b> .....   | 36 |
| <b>5 DISCUSSÃO</b> .....  | 44 |
| <b>6 CONCLUSÃO</b> .....  | 52 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 53 |
| <b>ANEXOS</b> .....   | 62 |
| <b>ANEXO A – Imagens de pacientes com Sarcoidose</b> .....                        | 63 |
| <b>ANEXO B – Protocolo de pesquisa em Sarcoidose</b> .....                        | 71 |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Definição

Sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de causa desconhecida, com atividade imunocelular aumentada, particularmente de células CD4-positivas e macrófagos. Caracteriza-se pela presença de granulomas de células epitelióides, não-caseosos, associada a quadro clínico e radiológico compatível, devendo ser excluídas outras causas de granuloma. (YAMAMOTO; SHARMA; HOSODA, 1992). Sua apresentação clínica varia: os pacientes podem ser assintomáticos ou podem apresentar sintomas localizados, sintomas sistêmicos, ou ambos; as lesões podem acometer um único órgão ou múltiplos órgãos. Os órgãos mais acometidos são, em ordem decrescente de frequência: pulmão, linfonodos periféricos, coração, fígado, tegumento, olhos, sistema nervoso central, músculos, membranas mucosas, glândulas parótidas e falanges ósseas. O pico de incidência está na faixa entre 30 e 50 anos de idade. O pulmão é afetado em mais de 90% dos casos. As lesões podem acometer isoladamente os interstícios pulmonares ou os linfonodos, mas, com frequência, acometem ambos. Sintomas extrapulmonares podem estar presentes isolada ou simultaneamente ao quadro pulmonar numa proporção variável. Cerca de 30 a 60% dos casos são assintomáticos no momento do diagnóstico. Sua distribuição é ubíqua, afetando pessoas de todas as raças, de ambos os sexos e de todas as idades. Observa-se, no entanto, predomínio em alguns grupos raciais, podendo ser dez vezes mais prevalente na raça negra, como demonstrado em dados americanos. Crianças e idosos são atingidos com menor frequência. (SILTZBACH et al., 1974).

## 1.2 Histórico

A primeira descrição sobre sarcoidose é atribuída ao inglês Jonathon Hutchinson em 1877, onde ele descreve um paciente com tumefações violáceas múltiplas nos pé e mãos desenvolvidas num período de dois anos, inicialmente atribuindo as lesões a um quadro de gota (HUTCHINSON, 1877). Em publicações subsequentes (HUTCHINSON, 1898) o autor descreve casos adicionais e sugere que este o fenômeno represente “uma forma de doença de pele sem diagnóstico definido até o momento”. As publicações a seguir enfatizaram características histopatológicas e dermatológicas, primariamente, sem citar a natureza sistêmica da doença (BOECK, 1899; HOSODA; ODAKA, 1992). O termo sarcoidose surge destas descrições cutâneas de “múltiplas lesões sarcóides benignas na pele” (BOECK, 1899).

No início do século XX, foram publicadas as primeiras descrições de lesões sarcóides afetando outros sistemas. Sistema ósseo (KREIBICH, 1904) e sistema ocular (HEERFORDT, 1909) foram os primeiros descritos. Subsequentemente foram descritos casos com comprometimento de órgãos internos (KUZNITSKY; BITTORF, 1915; SCHAUMANN, 1934) e associação entre sarcoidose e alterações do metabolismo do cálcio (HARREL; FISHER, 1939). O teste de Kveim-Siltzbach que auxilia no diagnóstico e define doença ativa, constitui-se numa injeção intradérmica de material preparado de linfonodo sarcóide, que desenvolve uma reação cutânea nos pacientes com sarcoidose, descrita primariamente por Ansgar Kveim e revisada por Louis Siltzbach. Na atualidade é muito pouco utilizado (SILTZBACH, 1961). Em 1958 foi proposta uma classificação radiológica em estágios, baseada na apresentação da doença com comprometimento torácico que é usada até hoje (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999). Em meados da década de 70, a fibrobroncoscopia passou a ser utilizada como ferramenta diagnóstica em sarcoidose, sendo um método minimamente invasivo que, através da biópsia transbrônquica, permite aumentar a especificidade diagnóstica (KOERNER et al., 1975). Adicionalmente, o lavado broncoalveolar teve um papel fundamental no entendimento do mecanismo inflamatório da doença (HUNNINGHAKE; CRYSTAL, 1981). No final década de 70 e início da de 80 estudos sobre mecanismos imunológicos, bioquímicos e

patogênicos surgiram de forma mais expressiva (HUNNINGHAKE; CRYSTAL, 1981; THOMAS, JAMES, NEVILLE, WALKER, 1975; HUNNINGHAKE, 1987;).

Desde a década de 60, estudos e investigações vêm sendo propostas para elucidar melhor a doença. Em 1963 formou-se o Comitê Internacional em Sarcoidose ampliando a base de pesquisa e dados epidemiológicos (HOSODA; ODAKA, 1992). Em 1984, o jornal *Sarcoidosis* foi lançado em Milão, por Gianfranco Rizzato (JAMES, 1997). No Congresso Mundial de Sarcoidose em Milão, no ano de 1987, foi constituída a Associação Mundial de Sarcoidose e outras Alterações Granulomatosas (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders ou WASOG) (RIZZATO, 2005). WASOG tornou-se o comitê internacional oficial que divulga e estimula a pesquisa no assunto e substituiu o antigo Comitê Internacional.

Em relação aos tratamentos propostos, já na década de 50 foram descritos os primeiros relatos sobre o uso do corticóides no tratamento da sarcoidose. Por muitos anos foi o fármaco mais estudado e, ainda hoje, é considerado o medicamento padrão para tratamento da doença (SONES et al, 1951; ISRAEL; FOUTS; BEGGS, 1973; YOUNG, 1970; JAMES et al., 1967, ATS/ERS/WASOG Committee, 1999). Com o melhor conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos na sarcoidose, estudos com fármacos imunomoduladores têm progredido, principalmente nesta última década. Fármacos anti fator de necrose tumoral - infliximabe tem apresentado resultados promissores (BAUGHMAN et al., 2006a).

### **1.3 Epidemiologia**

A sarcoidose é distribuída mundialmente, afetando indivíduos de todas as raças, idades e sexos. Há um pico de incidência nos 40 anos e em algumas etnias e grupos raciais. Numerosos estudos indicam que sarcoidose atinge negros de forma mais aguda e mais grave que pessoas de outras raças. Na população branca, a doença geralmente apresenta-se assintomática e pode evoluir para fases mais avançadas. A incidência varia amplamente conforme a localização geográfica, provavelmente devido a diferenças em exposição ambiental, predisposição genética e métodos de vigilância.

Os índices de incidência anual mais elevados encontram-se nos países do norte europeu (5 a 40 casos por 100.000 habitantes). No Japão, a incidência anual varia de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes, com pico na terceira década (PIETINALHO et al, 1996a). Há uma grande heterogeneidade na prevalência, apresentação da doença e severidade conforme a etnia e grupo racial nos diversos países. Mais importante que variabilidade de incidência, são as diferenças do padrão de envolvimento orgânico de acordo com raça e etnia. (JAMES; NEVILLE; SILTZBACH, 1976; NEWMAN; ROSE; MAIER, 1997; COSTABEL, 2001; IANNUZZI et al., 2007). Acomete preferencialmente adultos jovens, entre 20 e 50 anos, porém, em certos países, após os 50 anos, um novo pico de incidência pode ser encontrado. Nos Estados Unidos há predomínio na raça negra, com ajuste anual de incidência três vezes maior do que em indivíduos caucasianos (RYBICKI et al., 1997). Este predomínio da raça negra não é universal, pois há grande incidência e prevalência desta enfermidade nos países nórdicos, onde a quase totalidade da população é branca. Assim como nos Estados Unidos, na África do Sul, a enfermidade é mais frequente em negros do que em brancos. Contudo, a doença é cada vez mais reconhecida nas diferentes áreas do planeta e acomete praticamente todas as etnias. Há predomínio pelo sexo feminino mais marcante entre os negros e, nestes, o prognóstico parece ser pior (BETHLEM, 2006). Na Escandinávia, a incidência em mulheres parece ser bimodal, com picos entre 25 a 29 anos e entre 65 a 69 anos, respectivamente (MILMAN; SELROSS, 1990).

Os índices de mortalidade são semelhantes entre ambas as raças, sendo que em um quarto de todos os pacientes com sarcoidose avançada evoluem para falência respiratória e morte (JOHNS, 1999; JOHNS et al., 1999; ATS/ERS/WASOG Committee, 1999); ATS/ERS/WASOG Committee, 1999). Em países onde a tuberculose e outras doenças granulomatosas infecciosas têm alta prevalência, como no Brasil, há dificuldade de determinar a freqüência real da sarcoidose pela ausência de programas de rastreamento adequados e falta de notificação dos casos identificados. Talvez mais importante que as diversidades epidemiológicas, sejam as diferentes apresentações a multiplicidade de órgãos envolvidos e a gravidade da doença.

Curiosamente, casos de sarcoidose são diagnosticados mais comumente nos meses de inverno e início de primavera (BARDINAS et al., 1989; ATS/ERS/WASOG

Committee, 1999; COSTABEL, 2001).



## 1.4 Etiologia

A etiologia da sarcoidose permanece obscura por um número de razões, que incluem a heterogeneidade das suas manifestações, a ausência de definição precisa e a sobreposição com outras doenças (SPITERI et al., 1990; NEWMANN, 1995; CORRÊA DA SILVA, 2001; JAMES, 1998). A reação imunológica precoce que ocorre no granuloma sarcóide é caracterizada por acúmulo de células T ativadas e macrófagos nos sítios inflamatórios, predominando linfócitos T CD4. Existem estudos sugerindo que a doença pode ser transmitida de pessoa para pessoa ou ser desencadeada a partir de exposição a um agente ambiental. Exposição ocupacional também é citada em algumas profissões em que os indivíduos são expostos a poeiras inorgânicas, inseticidas, metais, e também em bombeiros e estocadores de materiais de construção (PARKES et al., 1987; HILLS; PARKES; BAKER, 1987; REICH, 2003; IANNUZZI et al., 2007). Estudo recente descreve um aumento na incidência de sarcoidose em bombeiros que estiveram trabalhando no resgate das vítimas do desastre do World Trade Center em 2001 (IZBICKI et al., 2007). Devido a inúmeros fatores de risco ambientais, acredita-se que o desenvolvimento da sarcoidose é provavelmente a soma de uma resposta imune a vários estímulos do ambiente.

O conceito geral e mais estudado nas últimas duas décadas é de que a doença resulta de uma exposição a diferentes agentes específicos ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis. Os fatores genéticos são importantes na definição de risco para a doença, o modelo de apresentação, a gravidade e o prognóstico. Muitas pesquisas demonstram achados similares aos das doenças auto-imunes, embora essas associações sejam, na sarcoidose, de menor intensidade (HUNNINGHAKE, 1987; NEWMANN; ROSE; MAIER, 1997; COSTABEL, 2001). Uma predisposição genética pode explicar a heterogeneidade na apresentação e gravidade entre os grupos étnicos e raciais diferentes. Alguns autores sugerem, baseados em estudos populacionais, que há relação entre Human Leukocyte Antigen (HLA), tipo de manifestação e prognóstico. O HLA tipos A1, B8, Cw7, DR3 estão correlacionados com bom prognóstico e com doença em fase aguda, incluindo síndrome de Löfgren. Entretanto, relata-se correlação

de HLA B13 com doença em fase crônica em indivíduos da raça japonesa e de BW15 em afro-americanos. (ABE et al., 1987) Na população escandinava, HLA DR17 foi associado com melhor função pulmonar, doença de curta duração e bom prognóstico. Entretanto, na mesma população, HLA DR14 e DR15 correlacionaram-se a doença de curso prolongado (BERLIN et al., 1997). Nos italianos, HLA B22 foi associado com doença sistêmica disseminada (MARTINETTI et al., 1995). Também têm-se estudado a expressão fenotípica da doença entre irmãos, baseados na hipótese que além da semelhança genotípica pode haver uma mesma exposição a fatores ambientais nestes indivíduos. Nos dados obtidos através do estudo ACCESS, estimou-se que 19% dos afro-americanos com sarcoidose têm um familiar de primeiro grau afetado com a doença, comparado com 6% dos indivíduos da raça branca (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999). O estudo multicêntrico SAGA mostrou que há mínima concordância entre características fenotípicas e desfechos clínicos nos casos de sarcoidose entre irmãos, com possível exceção em relação a envolvimento ocular e hepático (JUDSON, 2006). O polimorfismo genético das citocinas pró-inflamatórias, da enzima conversora de angiotensina e dos receptores de vitamina D tem sido estudados e também podem estar relacionados com a expressão da doença (COSTABEL, 2001).

Sarcoidose representa uma resposta idiossincrática a uma variedade de antígenos. Vários são os antígenos considerados como causa de uma resposta granulomatosa sistêmica, tais como histoplasma, bacilo da tuberculose, berílio, sílica, alumínio e titânio, entre outros. Nenhum deles foi de fato comprovado como agente causal de sarcoidose até o presente momento. Pacientes com reação inflamatória aguda mais intensa inicialmente apresentam melhor desfecho, pois acredita-se este grupo possui maior habilidade de eliminar o agente desencadeante da reação. Pacientes com deficiência de linfócitos CD4 podem ter maior risco de desenvolver sarcoidose (REICH, 2003; BETHLEM, 2006).

## 1.5 Imunopatogênese

O granuloma não caseoso de células epitelióides constitui elemento chave para o diagnóstico de sarcoidose. Este tipo de granuloma consiste em fagócitos mononucleares altamente diferenciados (células epitelióides e gigantes) e linfócitos. Primariamente, células inflamatórias mononucleares acumulam-se nos órgão-alvo, macrófagos agregam-se e diferenciam-se em células epitelióides e gigantes multinucleadas. Estas células gigantes podem apresentar inclusões citoplasmáticas, tais como corpúsculos de Schaumann e corpos asteróides. Linfócitos entremeiam-se a estas células e formam um contorno ao redor do granuloma, predominando na área central do granuloma linfócitos CD4 e, na periferia, linfócitos CD8. As biópsias brônquicas são também positivas, quando há envolvimento da mucosa ou submucosa, determinando o aspecto broncoscópico assim chamado “padrão em mosaico”, além de ingurgitamento vascular causado pela compressão de linfonodos.

A interação macrófago-linfócito parece ser essencial na patogenia da sarcoidose. Estudos em líquido de lavagem broncoalveolar demonstram a existência de um acúmulo de macrófagos que apresentam alta densidade de moléculas da classe II de histocompatibilidade maior (MHC-II) na superfície celular. Isso sugere maior capacidade de apresentação de antígenos, assim como de linfócitos T, que são predominantemente do tipo CD4 com alta relação CD4/CD8. O “estímulo sarcoidótico” seria trabalhado pelo macrófago alveolar, que através dos MHC-II, apresentaria este antígeno, isoladamente ou em conjunto com células dendríticas, aos linfócitos T, que interagiriam por um ramo preferencial de receptores de antígeno (TCR), gerando a liberação de diferentes citocinas e quimocinas. Estas substâncias promoveriam o recrutamento, a ativação e a proliferação de monócitos, ocasionando alveólite e criando as condições ideais para a composição do granuloma (COSTABEL, 2001; BETHLEM, 2006) .

O granuloma sarcóide pode desenvolver reação fibrótica que usualmente inicia na periferia e migra para a região central do linfócito do órgão-alvo. Esta reação é ativada pelos macrófagos, que secretam fatores de crescimento dos fibroblastos. Os macrófagos provavelmente contribuem para proliferação fibroblástica, síntese do

colágeno e desenvolvimento da fibrose na sarcoidose, entretanto, esta última fase da patogênese, onde há progressão de granuloma para fibrose não é bem conhecida quanto a seu mecanismo. Estudos direcionados a pacientes com diferentes fases da doença (alveolite, granuloma e fibrose) são necessários para melhor entendimento (COSTABEL, 2001; NEWMANN; ROSE; MAIER, 1997; ATS/ERS/WASOG Committee, 1999).

As lesões granulomatosas são distribuídas em vários sítios: linfonodos (principalmente intratorácicos), pulmões, fígado, baço e pele. Nos pulmões, 75% dos granulomas são localizados próximos ao tecido conjuntivo dos bronquíolos e espaço subpleural ou perilobular. Envolvimento vascular é observado em mais de 50% dos casos em estudos por biópsia pulmonar a céu aberto (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999).

## **1.6 Diagnóstico**

O diagnóstico é estabelecido quando achados clínico-radiológico-laboratoriais, associados, são sugestivos ou pelo menos compatíveis com sarcoidose, e um material de biópsia demonstra granuloma de células epitelióides, não-caseoso, sem ou com mínimo componente necrótico, excluindo-se outras causas de doença granulomatosa, de acordo com os critérios descritos a seguir. Se disponível, o teste de Kveim-Siltzbach pode contribuir significadamente para o diagnóstico.

### **1.6.1 Manifestações específicas de acordo com órgão ou sistema afetado**

#### **Aspectos clínicos gerais**

Os aspectos clínicos e as manifestações específicas foram compilados das referências ATS/ERS/WASOG Committee, (1999), Baughman et al. (2001), Baughman; Lower; Du Bois (2003), Baughman; Iannuzi (2000), Baughman et al. (2006b), Costabel

(2001), Corrêa da Silva et al., (2005) e Vahid (2007). Devido ao carácter multiorgânico, doença pode se apresentar com manifestações variadas, de acordo com o grau de comprometimento de cada órgão ou sistema. As apresentações clínicas podem ser divididas em manifestações constitucionais inespecíficas e manifestações específicas relacionadas ao órgão ou sistema envolvido. (RIZZATO et al., 1996; RIZZATO; COLOMBO, 1996; ATS/ERS/WASOG Committe, 1999, JUDSON et al., 1999, RIZZATO, 2001; CORRÊA DA SILVA, 2001). As manifestações constitucionais inespecíficas são febre baixa, fadiga, prostração, sudorese noturna, perda de peso (média de 2 a 6 kg durante 10 a 12 semanas antes da apresentação), ocorrem em cerca de 30% dos casos e são mais frequentes em afro-americanos (CORRÊA DA SILVA, 2001; ATS/ERS/WASOG Committe, 1999). Sarcoidose deve ser incluída no diagnóstico diferencial de febre de origem obscura.

Os achados relacionados a envolvimento de órgãos específicos frequentemente incluem sintomas e sinais de doença nos pulmões, gânglios linfáticos, coração, fígado, tegumento, olhos, sistema nervoso central, sistema urinário e sistema endócrino. A frequência dos achados clínicos relacionados ao envolvimento dos órgãos específicos é variável, dependendo de quão aprofundado é conduzida a investigação diagnóstica (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência e localização da Sarcoidose

| Órgão                     | % de pacientes |
|---------------------------|----------------|
| Linfonodos mediastinais   | 95-98%         |
| Pulmões                   | >90%           |
| Olhos                     | 11-83%         |
| Fígado                    | 50-80%         |
| Linfonodos periféricos    | 35%            |
| Pele                      | 25%            |
| Sistema Endócrino e Renal |                |
| Hipercalcemia             | 2-10%          |
| Hipercalcúria             | 6-30%          |
| Sistema nervoso central   | 10%            |
| Coração                   | 5%             |

Fonte: ATS/ERS/WASOG Committe 1999

## **Pulmões**

Envolvidos em mais de 90% dos casos de sarcoidose. Sintomas predominantes são dispnéia, tosse seca e dor torácica (30 a 50% casos). Hemoptise, hipocratismo digital e estertores crepitantes pulmonares são raros, ao contrário de outras doenças intersticiais. Hipertensão pulmonar pode estar associada, particularmente em casos avançados da doença. O radiograma simples de tórax é inicialmente abordado, juntamente com os dados clínicos e exames de laboratório, principalmente pela acessibilidade e baixa complexidade desses métodos. As alterações radiológicas tendem a ser bilaterais e assimétricas, predominando nos lobos superiores. Linfonodos mediastino-pulmonares costumam estar comprometidos. Em 25% dos casos o aspecto radiológico é atípico; em 5% a 10% dos pacientes os radiogramas de tórax são normais. Pacientes com sarcoidose são divididos em 5 grupos, com base nos achados de radiograma de tórax (Tabela 2 ). (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999; CONANT, et al., 1988). O pulmão como é frequentemente acometido é o órgão mais biopsiado. O método de biópsia pulmonar mais utilizado na sarcoidose é a biópsia transbrônquica (BTB), com rentabilidade diagnóstica alta , de maneira geral superior a 80%, com baixa morbidade e mortalidade praticamente nula. Nos casos de alta suspeição clínica (apresentação clássica com síndrome de Löfgren: febre, eritema nodoso, artralgias e adenopatia hilar bilateral) pode-se optar por não realizar biópsia já que o diagnóstico pode ser fundamentado na resolução rápida e espontânea das lesões e nos resultados de exame LBA com pesquisa de linfócitos CD4 e CD8. De acordo com Costabel (1992), a relação  $CD4/CD8 > 3,5$  no LBA tem especificidade de 94% para diagnóstico de sarcoidose em indivíduos sem BTB. A TCAR tem um papel complementar no diagnóstico, avaliando com mais detalhes aspectos do parênquima pulmonar que se mostraram mais tênues e de difícil visualização no radiograma simples de tórax. Lesões nodulares pequenas, geralmente menores que 5mm, distribuídas ao longo dos feixes broncovasculares (interstício axial), septos interlobulares e nas regiões subpleurais (incluindo junto das cissuras pulmonares) são achados radiológicos bastante sugestivos de sarcoidose pulmonar. A identificação de linfonodos nos hilos pulmonares ou no mediastino reforça essa hipótese diagnóstica. Nódulos escavados ou de grandes dimensões podem ser encontrados em 15% a 25% dos casos. Opacidades em vidro

fosco podem ocorrer isoladamente ou associadas a sinais de fibrose pulmonar. Consolidações pulmonares são menos comuns que opacidades em vidro fosco, sendo mais frequente nas fases iniciais da doença. Em geral as áreas de consolidação possuem margens irregulares e distribuem-se ao longo dos feixes broncovasculares ou na periferia dos pulmões. Frequentemente broncogramas aéreos e nódulos no parênquima adjacente são identificados se consolidações estão presentes. Opacidades reticulares resultam de uma combinação de espessamento dos septos interlobulares e do interstício intralobular, localizando-se preferencialmente ao longo de feixes peribroncovasculares, mas podem ocorrer em outras topografias. Aprisionamento aéreo na expiração é relativamente frequente, ocorrendo devido a presença de granulomas peribrônquicos ou submucosos ou por fibrose peribronquiolar, ocasionando obliteração das pequenas vias aéreas. As anormalidades parenquimatosas podem evoluir para fibrose, que está associada a distorção arquitetural, perda volumétrica, opacidades lineares, faveolamento, massas fibróticas, bronquiectasias e bronchiolectasias de tração, usualmente nos campos pulmonares médios e inferiores. Bronquiectasias não são achados comuns na sarcoidose, sendo frequentemente associadas a fibrose (bronquiectasias de tração). Achados atípicos na TCAR incluem forma pseudotumoral (coalescência de granulomas intersticiais resultando em massas conglomeradas), sinal do halo invertido ou de “anel de fada” (múltiplos nódulos granulomatosos periféricos margeando áreas de parênquima preservado), cistos, lesões escavadas, espessamento de parede ou estenose brônquica, atelectasia lobar e distribuição unilateral das lesões pulmonares (NOBREGA et al., 2005). A técnica recente de tomografia de corpo inteiro com emissão de pósitrons marcados com fluoro-deoxi-glicose (PET CT) tem se mostrado promissora no rastreamentos de adenomegalias mediastinais e sarcoidose extrapulmonar. O exame é sensível, porém pouco específico para sarcoidose, visto que também é amplamente utilizado para rastreamento de neoplasias. Ainda é pouco usado como método diagnóstico de sarcoidose (TEIRSTEIN et al, 2007). Neoplasia concomitante a sarcoidose pode ocorrer em 1,2 a 2,5% dos casos, sendo neoplasia pulmão, linfoma, neoplasia testículos e neoplasia útero os mais comuns. O diagnóstico diferencial é difícil em muitos casos (PRABHAKAR, HB et al, 2008). Outros marcadores já tem sido estudados no PET CT, como alfa-metil-tirosina, que parecem ser mais

específico para neoplasia e não ser positivos em casos de sarcoidose (KAIRA K, et al, 2007). Alterações na função pulmonar são bem frequentes em casos de sarcoidose, visto que cerca de 90% dos casos têm acometimento torácico. Os distúrbios funcionais pulmonares mais prevalentes são: padrão ventilatório restritivo e/ou obstrutivo e alteração na capacidade difusional com queda da difusão de CO (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999). Hiperreatividade possui uma ampla variabilidade, sendo relatada em 5 a 83% dos casos em alguns estudos (BECHTEL et al, 1981; SHORR; TORRINGTON; HNATIUK, 2001). Estudos recentes têm utilizado o teste de caminhada de 6 minutos e medidas de qualidade de vida (questionário respiratório de St. George, escala de dispnéia e fadiga) como método para mensurar capacidade funcional de indivíduos com sarcoidose pulmonar (BAUGHMAN; SPARKMAN; LOWER, 2007; GVOZDENOVIC et al., 2008).

Tabela 2 - Tipos radiológicos conforme radiograma de tórax

| Tipo | Achados radiológicos  |
|------|---|
| 0    | radiograma de torax normal                                  |
| I    | Adenomegalias mediastinopulmonares                          |
| II   | Adenomegalias mediastinopulmonares com infiltração pulmonar |
| III  | Infiltração pulmonar sem adenomegalias mediastinopulmonares |
| IV   | Infiltração pulmonar fibrótica                              |

Fonte : ATS/ERS/WASOG Committe 1999

### **Gânglios Linfáticos**

Linfonodos periféricos palpáveis ocorrem em 30% dos casos, mais frequentemente em regiões cervical, axilar, epitrocLEAR e inguinal. A biópsia é o método de escolha para diagnóstico, principalmente nos linfonodos de fácil acesso cirúrgico (BETHLEM et al.,



1995).

### **Coração**

Casos apresentam-se com doença variável desde arritmias benignas até bloqueio cardíaco de alto grau e morte súbita (pouco frequente). As alterações de condução mais frequentes são bloqueio nodal e atraso na condução ventricular. As porções anatômicas mais atingidas são parede do ventrículo esquerdo, septo ventricular, ventrículo direito e aurícula. Cardiomiopatia responsiva a corticóide também é frequente. Envolvimento do miocárdio podem atingir até 5% dos casos de sarcoidose, porém os achados de autópsia indicam incidência maior. Na suspeita de acometimento cardíaco, o eletrocardiograma serve como rastreamento, porém pode ser falso negativo. Exames como holter de 24 horas, ecocardiograma com doppler a cores e cintilografia miocárdica são utilizadas nestes casos quando disponíveis. Consenso adotado no Japão para critérios diagnóstico de sarcoidose cardíaca englobam eletrocardiograma e exames de imagem cardíaca (cintilografia miocárdica e ecocardiograma com doppler a cores). Ressonância Magnética cardíaca com gadolínio comparados com demais métodos, demonstra ser duas vezes mais sensível para definir diagnóstico de sarcoidose cardíaca (PATEL, et al, 2009).

### **Fígado**

Envolvimento hepático é incomum, raramente ocasiona hipertensão portal, insuficiência hepática ou aumento de mortalidade por disfunção hepática. Alterações bioquímicas e funcionais do fígado podem estar presentes. Alterações enzimáticas, tais como aumento em torno de até três vezes o valor da normalidade da fosfatase alcalina, bilirrubinas e transaminases são encontradas nesses casos onde o fígado é acometido. Ecografia abdominal para evidenciar granuloma em parênquima hepático pode ser útil, porém é inespecífica. Granuloma é encontrado em 50 a 80% das biópsias hepáticas e raramente é causa de disfunção hepática importante.

### **Trato Gastrointestinal**

Envolvimento do tubo digestivo é citado como forma rara de sarcoidose. Pode

apresentar-se como doença isolada em trato gastrointestinal ou em casos de sarcoidose sistêmica. Acometimento de esôfago, estômago, pâncreas, intestino delgado, cólon e apêndice cecal pode ser encontrado. Sarcoidose em trato gastrointestinal deve ser considerada como diagnóstico diferencial de doença de Crohn, tuberculose intestinal, infecção fúngica e neoplasia de pâncreas. Os exames de imagens como radiograma contrastado para análise do trânsito do intestino delgado, enema opaco, colonoscopia, endoscopia digestiva alta podem ser utilizados para analisar alterações na mucosa digestiva por aspecto da imagem ou coleta de biópsia para anatomopatológico.

### **Pele e Ossos**

Envolvimento da pele ocorre em 25% dos casos, sendo as lesões mais comuns eritema nodoso e lúpus pérmio. Lesões nodulares subcutâneas também podem ser encontradas na região palpebral e nasal, assim como placas cutâneas e erupções maculopapulares. A síndrome de Löfgren, de baixa prevalência (9 a 34% dos casos) mas típica da doença, é caracterizada por febre, eritema nodoso, adenopatia hilar bilateral e poliartralgia. Sarcoidose óssea pode ser encontrada em torno de 4 a 34%. Exames de imagem óssea como radiograma simples pode ser útil para evidenciar lesões císticas, sendo as mais comuns os cistos ósseos nas falanges das mãos e dos pés. As articulações mais envolvidas são as dos tornozelos, joelhos, punhos, cotovelos e as interfalangeanas. Comprometimento muscular pode ser encontrado em raros casos, apresentando níveis elevados de enzimas musculares como creatinofosfoquinase e aldolase. A biópsia das lesões com achados de granuloma sarcóide exercem um papel fundamental no diagnóstico..

### **Olhos**

Envolvimento ocorre em 11 a 83% dos casos, variando principalmente de acordo com a população estudada, podendo ser afetado qualquer porção do globo ocular ou órbita. Predomina quadro de uveíte anterior ou posterior aguda, que quando evoluem desfavoravelmente, com cronificação do quadro podem causar glaucoma, catarata e cegueira. Outras situações também encontradas são aumento da glandula lacrimal,

foliculite conjuntival, ceratoconjutivite e vasculite na retina. O exame mais sensível utilizado é a angiografia ocular por fluorescência. O exame da úvea anterior realizado por especialista, com técnica de lâmpada de fenda pode servir como método diagnóstico.

### **Sistema Nervoso Central:**

Neurossarcoidose ocorre em menos de 10% dos casos. O diagnóstico é através de exames de imagem do crâneo (tomografia computadorizada de crâneo e ressonância magnética de crâneo com gadolínio). Há predomínio de lesões na base do crâneo. Geralmente há envolvimento de nervos craneanos, com acometimento do sétimo par predominantemente, causando paralisia facial unilateral. Lesões hipotalâmicas e pituitárias também são encontradas. Análise do líquido cefalorraquidiano, que apresenta predomínio de linfócitos, proteínas elevadas e elevação da enzima conversora da angiotensina também auxilia o diagnóstico.

### **Sistema Endócrino e Exócrino**

Ocorre um aumento da produção do metabólito 1,25 dihidroxivitamina D, originado no granuloma sarcóide, o qual provoca um aumento da absorção intestinal de cálcio e consequente hipercalcemia (2-10%) e hipercalciúria (6 - 30%). Outras alterações podem ser encontradas como aumento de glândulas parótidas e salivares. Quadro de aumento das glândulas parótidas associado a paralisia facial, uveíte anterior e febre é descrito como síndrome de Heerfordt. Diabetes insipidus pode ocorrer secundária ao acometimento da hipófise e hipotálamo. Hipotireoidismo, hipotermia, insuficiência adrenal e envolvimento da região anterior da hipófise são raros. O sistema endócrino é analisado através da dosagem do cálcio sérico total, ecografia da região cervical com ou sem biópsia da glândula parótida, conforme sua apresentação. Hipercalcemia é considerada com níveis de cálcio total acima de 8,5mg/dL e evidencia-se em 2% a 10% dos pacientes. Está associada como já descrito a alterações no metabolismo de absorção do cálcio e geralmente vem acompanhada de hipercalciúria.

### **Sistema Renal**

Hipercalciúria é a manifestação mais frequente de sarcoidose renal, podendo ocasionar litíase renal e nefrocalcinose com perda progressiva de função renal. Os exames mais solicitados são a calciúria de 24 horas e ecografia das vias urinárias, que podem apresentar litíase renal e calciúria elevada. Raramente ocorrem lesões granulomatosas no parênquima renal, podendo essas até simular lesões neoplásicas. A hipercalciúria é considerada com níveis de cálcio urinário acima de 300mg/dL. Função renal deve ser monitorada nesses casos, devido a risco de falência renal associada a litíase. Níveis séricos elevados de enzima conversora da angiotensina I e II (ECA) têm sido relatados na sarcoidose, com frequência que varia em torno de 40% a 90%. A ECA apresenta taxa de falsa negatividade em torno de 40% e falsa positividade em torno de 10%. Níveis elevados de ECA podem ser encontrada em outras enfermidades, algumas delas de difícil diagnóstico diferencial com sarcoidose. Portanto, a dosagem dessa enzima deve ser avaliada com critérios na composição diagnóstica da sarcoidose. Costuma estar mais elevada nos tipos II e III em comparação aos níveis de ECA nos tipos I e 0. Traduz, geralmente, a maior existência de acometimento granulomatoso, quer pulmonar, quer sistêmico. Parece ser útil na monitoração do tratamento, pois tende a normalizar-se quando a enfermidade está inativa espontaneamente ou sob ação do corticosteróide. Por não estar disponível no nosso meio é pouco utilizada.

### **Sistema Hematopoiético**

Anormalidade das células brancas e vermelhas são comuns porém não diagnósticas. Anemia pode ocorrer em 4 a 20% dos casos e leucopenia em 40%. Reação leucemóide, eosinofilia e trombocitopenia são achados raros. Os exames avaliados são hemograma simples com contagem de plaquetas. Suas alterações são pouco específicas para sarcoidose. Na ausência de esplenomegalia, a leucopenia pode refletir comprometimento de medula óssea, entretanto, o mecanismo mais comum dessa manifestação é a redistribuição de células T dos sítios da doença e não invasão medular por sarcoidose.

### **Sistema Reprodutor**

Nódulos na mamas e testículos palpáveis podem ser causados por sarcoidose. A doença pode ocasionar disfunção tubária-uterina e retardo na ejaculação por alterações nas vesículas seminais, com manifestação clínica de infertilidade. Granulomas assintomáticos podem ser encontrados em qualquer porção do sistema reprodutor feminino, mais comumente no útero e mamas. O sistema reprodutor masculino é raramente afetado, podendo ocasionar lesões testiculares que são confundidas com neoplasia.

O teste de Kveim-Siltzbach, devido a dificuldade de se conseguir o antígeno e por ser material biológico é pouco utilizado no nosso meio. Nos centros de maior experiência, ele apresenta taxas de especificidade de 50% e sensibilidade de aproximadamente 99%. Se o teste está disponível, é mais indicado em casos onde há lesões de difícil acesso para biópsia diagnóstica. (IANNUZZI et al., 2007).

### **1.7 Prognóstico**

O curso da doença e seu prognóstico podem estar relacionados com seu modo de início. Um início agudo com eritema nodoso geralmente tem um curso autolimitado e resolução espontânea, enquanto que a apresentação insidiosa está frequentemente associada com doença progressiva e fibrose pulmonar. (SCADDING, 1961; ATS/ERS/WASOG Committee, 1999; BEHBEHANI et al., 2006) Achados no LBA têm um papel maior no entendimento da fisiopatologia da doença. Sua aplicação diagnóstica, prognóstica e para indicação terapêutica depende de alguns fatores, como achado de situações específicas da enfermidade. Eritema nodoso e manifestações de reação inflamatória aguda (febre, poliartralgia, etc) são mais comuns em alguns grupos raciais e tipos de HLA e tendem a um prognóstico favorável. Cerca de 80% destes casos tem remissão espontânea da doença. Alguns dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pior prognóstico incluem lupus pérmio, uveíte crônica, nefrocalcinose, raça negra, idade do diagnóstico acima de 40 anos, hipercalcemia crônica, comprometimento pulmonar progressivo, lesões ósseas císticas, envolvimento de mucosa nasal, neurossarcoidose, envolvimento cardíaco e à insuficiência respiratória

crônica. Mortalidade relacionada a sarcoidose é baixa, apenas 1 a 5% dos casos evoluem ao óbito, frequentemente associado à insuficiência respiratória, envolvimento cardíaco ou neurossarcoidose (ATS/ERS/WASOG Committee,1999; COSTABEL, 2001).

Aparentemente o tipo radiológico também pode estar associado à evolução da doença. O tipo I geralmente apresenta uma boa evolução, com taxas de resolução espontânea em torno de 60% a 80% nos dois primeiros anos, especialmente se acompanhado de eritema nodoso. O tipo II ocorre em torno de 20 a 35% dos pacientes e pode ter resolução espontânea em torno de 40% a 60%, porém  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{3}$  desses pacientes se mantêm estáveis ou evolui para fibrose. O tipo III tem uma resolução espontânea menor, em torno de 15% a 30%. É a apresentação de maior risco de cronificação e fibrose. O tipo IV tem regressão improvável, pois caracteriza-se por fibrose já estabelecida, com alterações da arquitetura do parênquima pulmonar definitivas (COSTABEL, 2001).

## **1.8 Tratamento**

O tratamento atual baseia-se em alguns ensaios clínicos que evidenciaram benefício do corticosteróide, ocasionando melhora clínica, radiológica e funcional pulmonar, principalmente nos casos com comprometimento multissistêmico ou tipos pulmonares II e III (ATS/ERS/WASOG Committee 1999). Na sarcoidose extrapulmonar, o tratamento é claramente indicado para comprometimento cardíaco, neurológico, hipercalcemia e comprometimento oftalmológico que não responde a terapia tópica. O uso de corticosteróides via oral usualmente resulta em alívio dos sintomas respiratórios, melhora dos achados radiológicos do tórax e da capacidade funcional estática. Não há dose e tempo de tratamento padrão. A dose inicial habitual é de 20 a 40 mg por dia ou dias alternados de prednisona. Doses superiores são necessárias para comprometimento cardíaco e neurológico. Após 1 a 3 meses é avaliada a resposta terapêutica basicamente através da evolução clínica, radiológica e funcional. O

tratamento é mantido por mínimo de 12 meses. Ocasionalmente, alguns casos com doença leve podem obter boa resposta ao tratamento com tempo inferior a 6 meses. Tratamento tópico pode ser utilizado em comprometimento cutâneo, ocular e respiratório. Alguns estudos evidenciaram benefício com tratamento com corticosteróide inalatório na sarcoidose pulmonar, porém estes não foram conclusivos. (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999; SHARMA; CHAN, 1999; PIETINALHO et al., 1996b, HUNNINGHAKE et al., 1994; MILMAN et al., 1994; HOSODA; MIKAMI, 1986; HARKLEROAD et al., 1982). Outras drogas citotóxicas também têm sido avaliadas nas últimas duas décadas, isoladas ou em associação à corticoterapia, tais como metotrexate e azatioprina, principalmente nos casos de doença avançada sem resposta ao corticosteróide isolado (ATS/ERS/WASOG Committee, 1999; LOWER; BAUGHMAN, 1990; HOF; GODFREY, 1971; PACHECO et al., 1985.). Não foram definidos ainda marcadores ideais de atividade da doença, sendo atualmente utilizados: evolução radiológica das lesões, evolução funcional e sintomas. Marcadores inflamatórios em lavado broncoalveolar (relação CD4/CD8) também têm boa especificidade (COSTABEL, 1992).

Baseados na fisiopatologia de inflamação que envolve a sarcoidose, novas drogas imunomoduladoras têm sido estudadas como infliximabe e etanercepte. Em estudo Fase 2 conduzido por Baughman et al. (2006a), foram randomizados 138 pacientes com sarcoidose crônica para receber infliximabe 3 ou 5mg/kg versus placebo por período de 6 meses. Observou-se melhora significativa na função pulmonar (CVF) porém, como comentado por White (2006) em editorial do mesmo periódico, não há evidência que este aumento tenha repercussão clínica na doença que justifique o uso da droga em todos os casos. Na análise de subgrupos, os mais beneficiados com tratamento foram os com doença extrapulmonar e em uso de altas doses de corticosteróides (doença muito ativa). Outros estudos com imunomoduladores, como etanercepte observaram em LBA de controle uma baixa concentração da droga, o que sugere que estes tratamentos não atingem uma boa concentração pulmonar, talvez não propiciando um grande benefício para pacientes com sarcoidose com predomínio de comprometimento pulmonar.

Pacientes com dispnéia persistente podem ter hipertensão pulmonar

concomitante à sarcoidose pulmonar avançada. Este grupo possivelmente beneficia-se na condição clínica quando associado vasodilatadores ao tratamento.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Estudar a associação entre dados funcionais pulmonares (espirometria), radiologia torácica (tipos radiológicos) e manifestações pulmonares (sintomas respiratórios) de pacientes com sarcoidose no momento do diagnóstico.

### **2.2 Objetivos Secundários**

- a) análise do perfil demográfico e dados diagnósticos;
- b) descrição do comprometimento sistêmico e extratorácico.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 Delineamento de pesquisa**

Estudo retrospectivo, transversal, realizado no Pavilhão Pereira Filho, Serviço de Pneumologia, Cirurgia Torácica e Radiodiagnóstico do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição (protocolo número 608/03; parecer número 066/03). Devido ao estudo ter sido realizado em serviço de referência em pneumologia, o diagnóstico casual em pacientes assintomáticos praticamente não esteve presente nesta amostra.

#### **3.2 Critérios de seleção dos indivíduos**

A amostra selecionada foi de pacientes com diagnóstico de sarcoidose no Pavilhão Pereira Filho / Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre definido por critérios da WASOG (1999), no período de 1990 a 2003. Todos os casos analisados tinham biópsia de tecido acometido pela doença com dados histopatológicos compatíveis com diagnóstico de sarcoidose.

#### **3.3 Metodologia**

Foi realizada revisão dos prontuários médicos para preenchimento do protocolo do estudo: quadro clínico radiológico sugestivo ou compatível com sarcoidose e material biológico demonstrando granuloma não-caseoso, bem formado, com abundantes células epitelióides e gigantócitos multinucleados, circundadas por um anel

de linfócitos. Foram excluídos os casos que se constatou extravio do conteúdo do prontuário.

As principais variáveis analisadas foram:

- **Dados demográficos:** idade, raça, sexo, história de tabagismo, época sazonal do diagnóstico.
- **Manifestações clínicas** atribuídas à sarcoidose foram classificadas em: ausência de sintomas (paciente que não apresentou sinal ou sintoma algum ou quando este não pode ser atribuído a sarcoidose por incompatibilidade do quadro), manifestações pulmonares (tosse, dispnéia, dor torácica, sibilância, hemoptise, expectoração) e manifestações extrapulmonares, subdivididas em cutâneas (eritema nodoso e outros), sistêmicas (astenia, febre, emagrecimento e outros), articulares (artralgia), cardiológicas (arritmias e outros), oculares (uveíte anterior, uveíte posterior e outros), renais (litíase renal e calciúria de 24 horas), adenopatias periféricas (presença ou ausência e localização). Foi avaliado tempo de duração dos sintomas desde início do quadro até o diagnóstico.
- **Tratamento clínico** instituído que na sua maioria foi a base de corticosteróides, sendo prednisona a droga mais utilizada, numa dose média inicial de 40mg em dias alternados, seguidos de redução progressiva, a cada 3 meses, por tempo médio total de 24 meses de tratamento. Nenhum caso do levantamento descrito recebeu metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida ou outro imunossupressor.
- **Avaliação funcional pulmonar** com classificação dos distúrbios ventilatórios (normal, obstrutivo restritivo ou misto) por determinação dos fluxos pulmonares (capacidade vital forçada, volume expiratório forçado no primeiro segundo e relação entre eles). A medida dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão de monóxido de carbono foi realizada em um número restrito de casos, sendo descrita apenas alguns casos que a realizaram. A equação e tabela de normalidade usadas para sua interpretação foram as de Knudson de 1983.
- **Classificação radiológica** de acordo com presença de alterações no radiograma de tórax e adenomegalias mediastinais, originando os tipos radiológicos 0, I, II, III, IV (0:

radiograma de tórax normal, I: adenomegalias hilares bilaterais e mediastinais, II: adenomegalias e infiltração pulmonar, III: apenas infiltração pulmonar, IV: fibrose pulmonar) sendo todos os casos reavaliados pelos radiologistas do serviço. A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax costuma mostrar aspectos típicos da doença, mas por motivos econômicos e do período apurado não foi realizada de rotina em todos os casos, não sendo avaliada nessa amostra. Houve uma pequena amostra que realizou tomografia computadorizada, mas não foi suficiente para qualquer análise estatística comparativas com os outros critérios diagnósticos. Na amostra analisada não foram realizados outros testes como o de Kveim-Siltzbach, dosagem sérica da enzima conversora da angiotensina e pesquisa de interleucinas, interferon, TFN e testes de biologia molecular, pela não rotinização destes testes no nosso meio. Algumas figuras apresentadas neste texto não se reportam aos casos estudados e são meramente ilustrativas (MILHAJLOVIC-VUCINIC; SHARMA. 2005).

### **3.4 Análise Estatística:**

Os dados clínicos foram tabulados em um banco de dados no programa Excel e posteriormente exportado para o programa *Statistical Package for Social Science* versão 13.0 para análise estatística dos dados. Foram descritas as variáveis categóricas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual. Foram descritas as variáveis quantitativas pela média e desvio padrão ( $M \pm DP$ ) quando a sua distribuição foi simétrica ou mediana e amplitude interquartilica (MD, AI) quando sua distribuição foi assimétrica. Foram utilizados para comparar variáveis categóricas os testes de Qui-quadrado, Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. Foi utilizado o teste de Qui-quadrado de tendência para associar às variáveis achadas no radiograma de tórax e presença de alteração funcional pulmonar. Foi utilizado um nível de significância de 5%.

#### 4. RESULTADOS

No período de 1990 a 2003, foram encontrados no registro hospitalar 123 pacientes com diagnóstico de sarcoidose e excluídos 20 casos em que se constatou dados incompletos dos prontuários médicos. Foram selecionados 103 casos que preencheram critérios de inclusão. Parte dessa série já foi documentada e apresentada no congresso da ATS de 2004 (CORRÊA DA SILVA, 2004).

O grupo analisado era composto de 59 pacientes do sexo feminino (57%) e 44 pacientes do sexo masculino (43%), média de idade de  $40,1 \pm 14,4$  anos, variando entre 11 e 78 anos. Homens e mulheres não diferiram significativamente quanto á idade: respectivamente,  $40,1 \pm 14,4$  anos versus  $43,1 \pm 13,9$  anos. ( $p=0,32$ ). Os dados referentes à variabilidade em relação a sexo e faixa etária são ilustrados no gráfico 1.

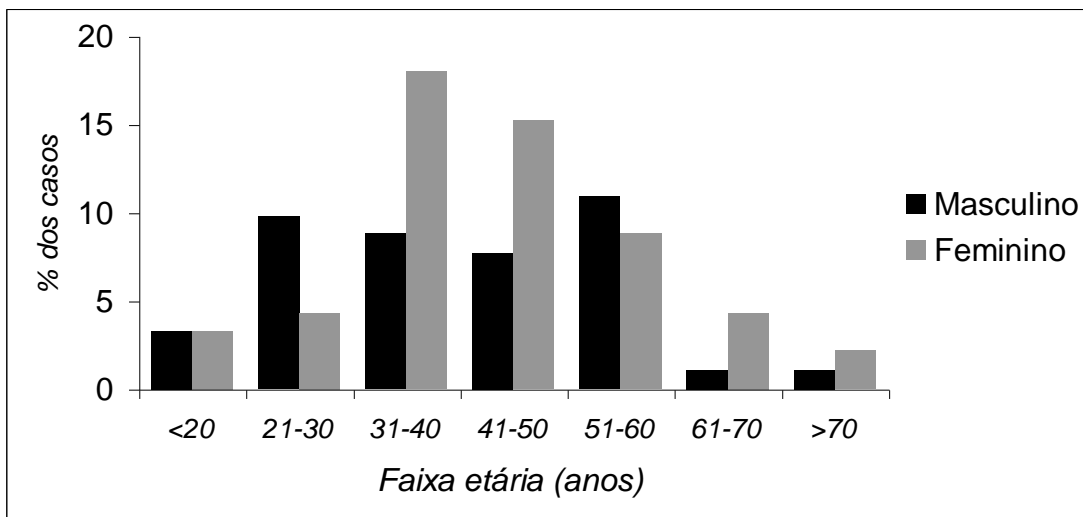


Gráfico 1: Distribuição por faixa etária e sexo nos 103 casos de sarcoidose

Quanto a etnia (102 casos), 15 pacientes (14,5%) eram não caucasianos enquanto 87 (84,5%) eram caucasianos. Em relação ao tabagismo, 9 pacientes eram fumantes (9,6%), 27 eram fumantes em abstinência (28,7%) e 58 nunca fumaram (61,7%). O tempo mediano de sintomas foi de 3 meses (amplitude interquartílica de 2 a 11,5) neste grupo.

Em relação aos sintomas apresentados, 89 pacientes (87%) eram sintomáticos no momento do diagnóstico enquanto que 14 casos (13%) eram assintomáticos. Dados referentes a emagrecimento e astenia foram analisados em 75 casos e referentes a febre em 90 casos. Foram encontrados 26 casos com emagrecimento (35%), 17 casos com astenia (22%), 21 casos com febre (28%). A mediana para emagrecimento desses pacientes foi de 3,5kg (interquartil 1,5 – 9). Sintomas pulmonares em 69 pacientes (77%), sendo destes, 49 casos com tosse (48%), 42 casos com dispnéia (41%), 18 casos com dor torácica (17,5%), 3 casos com hemoptise (2,9%), 4 casos com broncoespasmo (3,9%) e 5 casos com expectoração (4,9%). Sintomas extrapulmonares em 72 casos (80%). Destes, 15 casos com adenopatia periférica (21%), 15 casos com artralgia (20%), 11 casos com sintomas cutâneos (17%), 10 casos com sintomas oftalmológicos (20%), 5 casos com sintomas cardiológicos (10%), 4 casos com litíase renal (6%). A aferição da calciúria foi encontrada em 51 casos (50,5%), apresentando um valor mediano de 163 mg/dL (interquartil 117,5 – 273). Em 13 casos (22,5%) esse valor foi considerado alterado (maior que 300mg/dL). Sintomas cutâneos em 11 pacientes: 6 com eritema nodoso (55%), 3 com nódulos subcutâneos (27%), 1 com edema de extremidades (9%) e 1 com lesão no dorso do nariz (9%). Esses achados são mais facilmente visualizados na tabela 3 e gráfico 2 e 3.

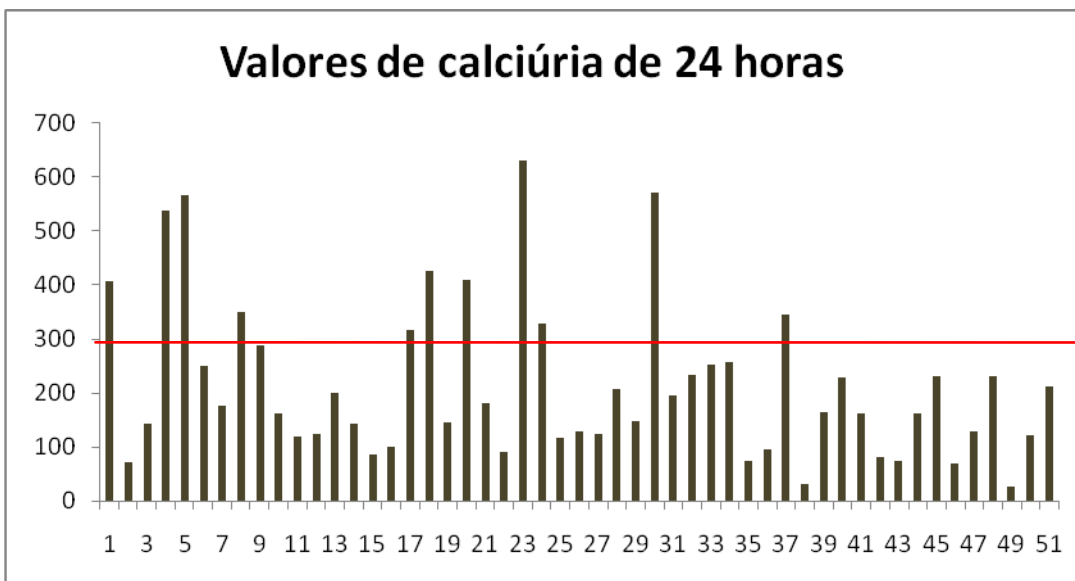


Gráfico 2: Níveis de Calciúria em 51 casos

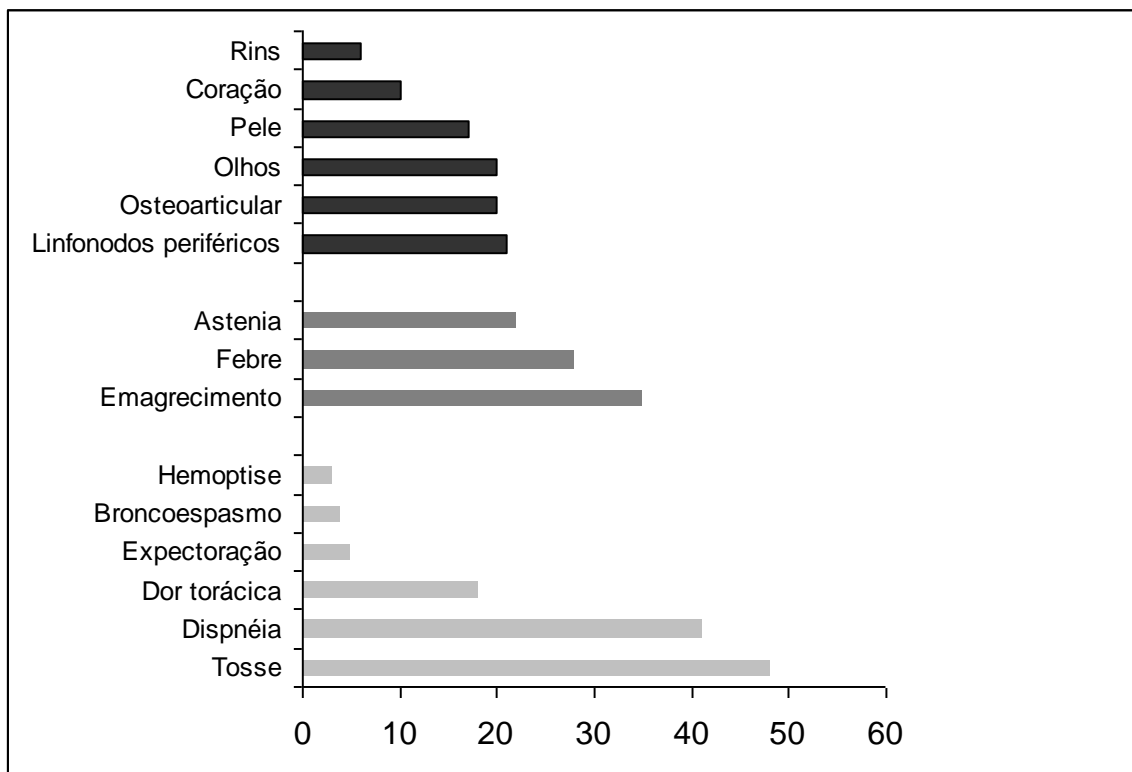


Gráfico 3: Frequência dos sintomas sistêmicos, pulmonares e localizados extrapulmonares (%)

O radiograma de tórax foi analisado em 88 casos (85%). Destes, apenas 1 caso apresentou radiograma de tórax normal (1%), 28 casos apresentaram tipo radiológico I (32%), 43 casos tipo radiológico II (49%) e 16 casos tipo radiológico III (18%). Não foi encontrado nesta amostra nenhum caso com tipo radiológico IV. Este fato deve-se ao momento da coleta dos dados que foi no diagnóstico, o que impede identificar esse tipo radiológico, que necessita tempo de evolução para a definição.

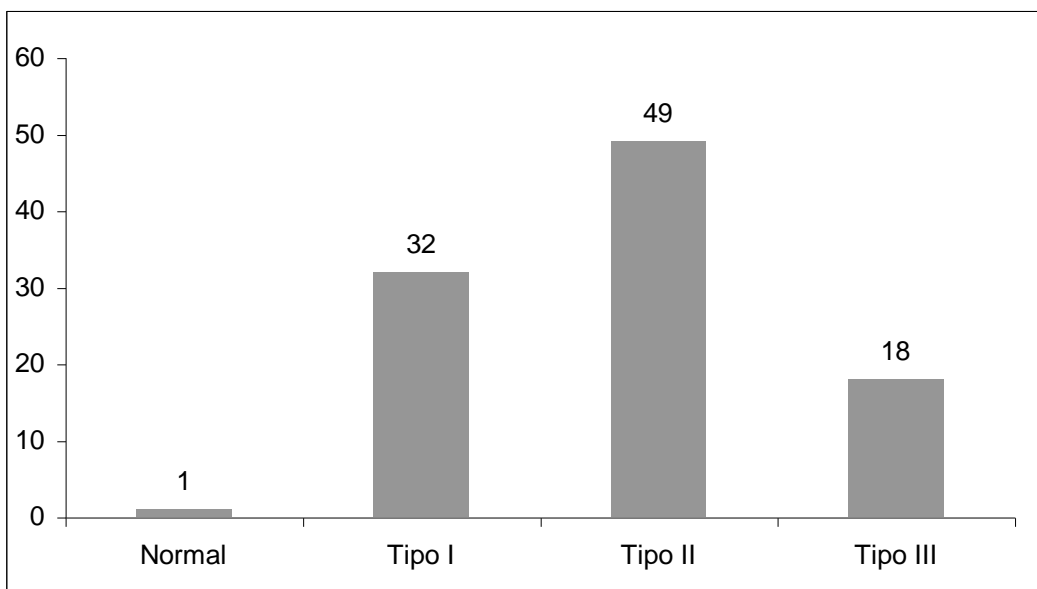


Gráfico 4: Distribuição dos 88 pacientes com sarcoidose de acordo com a classificação radiológica (%)

Os achados de biópsia foram analisados nos 103 casos (100%) sendo os locais de biópsia distribuídos da seguinte forma: 51 casos por mediastinoscopia (50%), 22 casos por biópsia transbrônquica (21%), 19 casos por toracotomia (18%), 6 casos por biópsia de linfonodo periférico (6%), 4 casos por biópsia de lesão cutânea (4%) e 1 caso por biópsia de músculo (1%). Os achados histológicos encontrados foram granuloma sarcóide, com células epitelióides, sem necrose na totalidade da amostra (100%). Em todos os casos foram realizadas pesquisa de fungos e BAAR na amostra de tecido que foi analisada para o diagnóstico, sendo negativos na sua totalidade (100%). Em 5 casos (5%) foram evidenciados histórico de tratamento para tuberculose, 3 casos (3%) anterior e 2 casos (2%) posterior ao diagnóstico de sarcoidose. O



tratamento instituído foi analisado em 97 casos (94%), sendo usado corticosteróide em 56 casos (58%) e optado por observação em 41 casos (42%).

A função pulmonar foi analisada em 84 casos (82%), sendo destes 45 casos com espirograma normal (54%). Os achados alterados de espirometria foram 13 casos com distúrbio ventilatório restritivo leve (16%), 6 casos com distúrbio ventilatório restritivo moderado (7%), 1 caso com distúrbio ventilatório restritivo grave (1%), 7 casos com distúrbio ventilatório obstrutivo leve (8%), 8 casos com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado (10%) e 3 casos com distúrbio ventilatório misto leve (4%) (Gráfico 5). Desses 84 casos que realizaram função pulmonar, foi localizada DCO em 20 casos (19,5%). Destes casos, 12 (11,5%) apresentaram resultados alterados, todos com redução da DCO. Dentre os casos alterados, 3 (25% em relação ao total de casos alterados) tinham fluxos pulmonares normais.

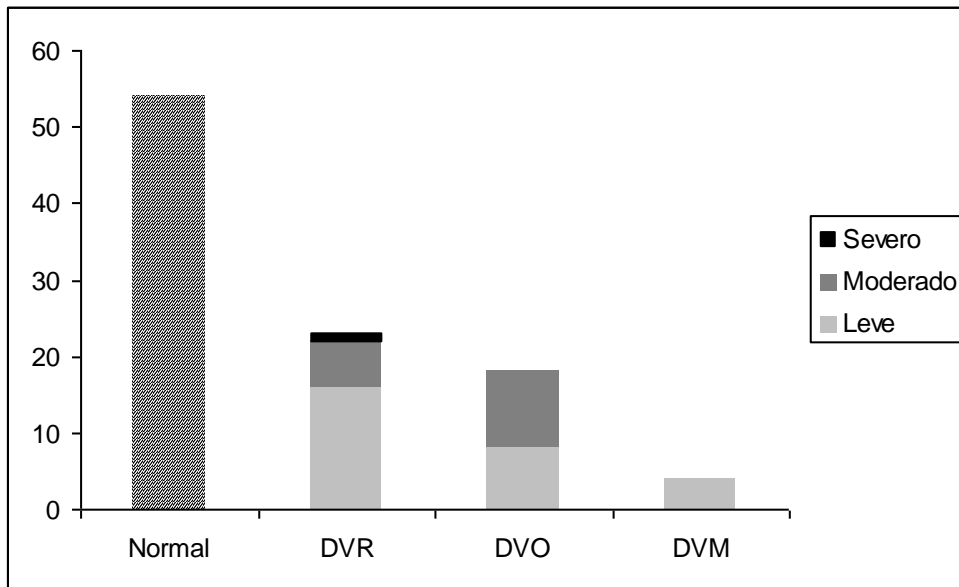


Gráfico 5: Classificação dos distúrbios pulmonares na espirometria  
 DVR distúrbio ventilatório restritivo; DVO distúrbio ventilatório obstrutivo;  
 DVM distúrbio ventilatório misto

Dos 103 casos, 73 realizaram radiograma de tórax e função pulmonar simultaneamente. Observou-se uma correlação significativa quando comparados a presença de distúrbio ventilatório com a variação do tipo radiológico. À medida que o

tipo radiológico aumenta na amostra (I, II, III) a presença de distúrbio ventilatório torna-se mais prevalente ( $p = 0,036$ ) (Gráfico 6).

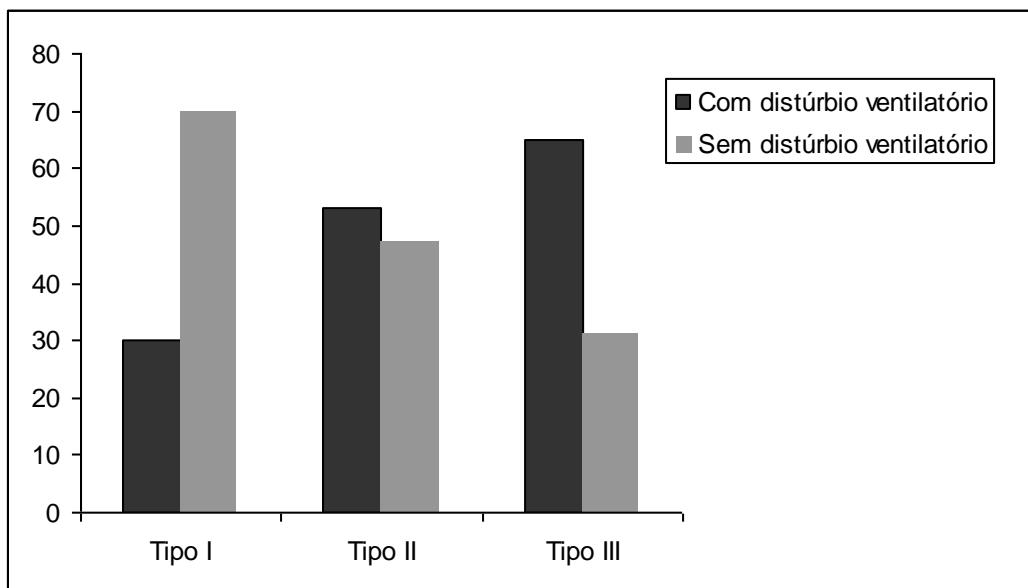


Gráfico 6: Associação entre tipos radiológicos e presença ou ausência de distúrbio ventilatório na espirometria (%)

A mesma correlação não foi evidenciada entre presença ou ausência de sintomas torácicos e tipo radiológico nos 75 pacientes que realizaram radiograma de tórax e apresentaram descrição destes sintomas ( $p = 0,231$ ) (Gráfico 7).

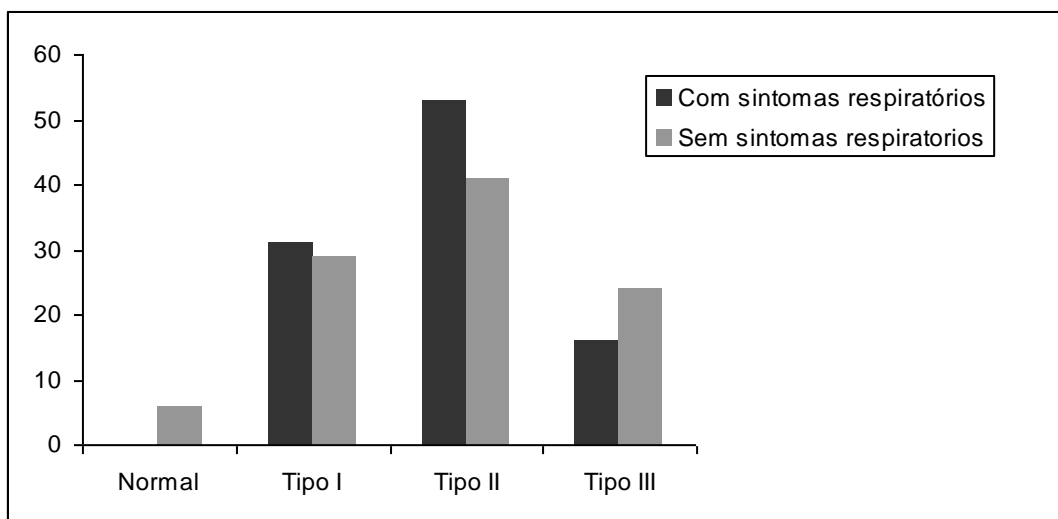


Gráfico 7: Correlação entre tipos radiológicos e presença ou ausência de sintomas torácicos

Tabela 3: Perfil dos 103 pacientes com sarcoidose

| <b>Descrição</b>               | <b>N</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------|----------|----------|
| <b>Sexo</b>                    |          |          |
| Homens                         | 44       | 43       |
| Mulheres                       | 59       | 57       |
| <b>Idade (anos)</b>            |          |          |
| Media                          | 40,1     |          |
| DP                             | 14,4     |          |
| <b>Raça</b>                    |          |          |
| Caucasiano                     | 87       | 84,5     |
| Não caucasiano                 | 15       | 14,5     |
| <b>Tabagismo</b>               |          |          |
| Não fumantes                   | 58       | 61,7     |
| Fumantes em abstinência        | 27       | 28,7     |
| Fumantes                       | 9        | 9,6      |
| <b>Tempo sintomas (meses)</b>  |          |          |
| Mediana                        | 3        |          |
| Interquartil                   | 2 – 11,5 |          |
| <b>Estação do diagnostico</b>  |          |          |
| Inverno                        | 33       | 34       |
| Outono                         | 23       | 24       |
| Primavera                      | 21       | 21       |
| Verão                          | 21       | 21       |
| <b>Sintomas</b>                |          |          |
| Assintomáticos                 | 14       | 13,6     |
| <i>Sintomas sistêmicos</i>     |          |          |
| Emagrecimento                  | 26       | 35       |
| Febre                          | 21       | 28       |
| Astenia                        | 17       | 22       |
| <i>Sintomas torácicos</i>      |          |          |
| Tosse                          | 49       | 48       |
| Dispnéia                       | 42       | 41       |
| Dor torácica                   | 18       | 17,5     |
| <i>Sintomas extratorácicos</i> |          |          |
| Adenopatias periféricas        | 15       | 21       |
| Artralgias                     | 15       | 21       |
| Cutâneos                       | 11       | 17       |
| Oftalmológicos                 | 10       | 20       |
| Cardiológicos                  | 05       | 10       |
| Renais                         | 04       | 06       |

(N variável conforme descrito no texto)

## 5. DISCUSSÃO

Foram analisados retrospectivamente 103 casos com diagnóstico de sarcoidose atendidos no Pavilhão Pereira Filho / Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre no período de 1990 a 2003. Pelas características da amostra, não se pode extrapolar os resultados para a população geral com sarcoidose, porém os dados podem representar um perfil da população acometida por sarcoidose nesta região do país. Os dados encontrados nesta série de casos serão comparados com outras séries da literatura, principalmente, com população norte-americana (ACCESS RESEARCH GROUP, 2001) e população brasileira regional (PEREIRA, 1994).

No grupo analisado predominou sexo feminino, com 59 pacientes (57%), média de idade de  $40,1 \pm 14,4$  anos, sem diferença significativa no que se refere a média de idade entre os sexos ( $p=0,32$ ). Os dados referentes ao sexo são aproximados aos observados nas séries de comparação (norte-americana: 64% femininos; brasileira regional: 57% femininos). No que tange à idade média do diagnóstico, foi semelhante ao estudo ACCESS (pico de incidência entre 35 e 45 anos) e ao estudo realizado na Holanda, com idade média de 46,7 anos (WIRNSBERGER et al., 1998); e diferiu do estudo regional prévio (média de idade de 31 anos) e estudo realizado na Suíça e Oeste da Alemanha, com média de idade de 33 anos (LODDENKEMPER et al., 1998). Em alguns países, como Suécia e Japão, observou-se um segundo pico de incidência na sexta década de vida, especialmente entre as mulheres. Esta distribuição de sexo assemelha-se às séries em geral (WIRNSBERGER et al., 1998; FITE et al., 1996).

A raça predominante no estudo foi caucasiana (85%), semelhante à série brasileira regional (77%) e diferente da série norte-americana (53% caucasianos) onde predominaram caucasianos, porém numa proporção menor. Um potencial viés sócio-econômico pode ser observado na presente série, considerando que grande parte dos indivíduos selecionados era proveniente da assistência médica privada. Além disso, no Rio Grande do Sul, a raça negra representa 4% da população (IBGE, 2000). Nos EUA, a sarcoidose é mais freqüente em afro-americanos do que em caucasianos, com uma

incidência anual ajustada de 35,5 e de 10,9 por 100.000 habitantes, respectivamente. Em termos mundiais aproximadamente 80% dos pacientes são caucasianos.

O tabagismo foi um achado não frequente (9,6%). Embora alguns autores tenham concluído que fumar protege contra a sarcoidose, não há evidência que suporte essa afirmativa (PEROS-GOLUBICIC; LJUBIC, 1995).

Devido ao comprometimento multiorgânico, pacientes podem procurar médicos de diversas especialidades no início do quadro, o que pode retardar o diagnóstico. O quadro clínico é extremamente variável, e depende da raça, da duração da doença, da extensão do envolvimento sistêmico e da atividade do processo granulomatoso. No presente estudo o tempo mediano até o diagnóstico foi de 3 meses (amplitude interquartílica de 2 a 11,5 meses). Outros estudos abordam o tempo do diagnóstico, sendo este muitas vezes influenciado pelo quadro clínico inicial. Judson et al. (2003b) avaliaram em 189 pacientes, tempo médio da primeira visita médica, quantidade e especialidade de médicos consultados até o diagnóstico de sarcoidose. Constatou que o diagnóstico de sarcoidose foi feito na primeira visita médica em apenas 15% dos casos. Pacientes com sintomas pulmonares tiveram tempo prolongado para diagnóstico (maior que 6 meses) quando comparados com sintomas extrapulmonares (menor que 6 meses), possivelmente por confusão com outras doenças pulmonares (JUDSON 2003b). Porém, a ausência de sintomas peculiares, como observado principalmente em comprometimento extrapulmonar isolado, também pode retardar o diagnóstico. Estudo de Rizzato e Montemurro sobre achados de linfonodos periféricos com granuloma sarcóide na ausência de sintomas clínicos, mostraram um tempo médio para o diagnóstico de sarcoidose de até 5 anos. (RIZZATO; MONTEMURRO, 2000)

Referente às manifestações clínicas, podemos ter 3 tipos de apresentações distintas: assintomáticos, sintomas sistêmicos inespecíficos e sintomas relacionados aos órgãos específicos envolvidos (subdivididos em pulmonares e extrapulmonares). No momento do diagnóstico eram sintomáticos 89 pacientes (86,5%) enquanto apenas 14 pacientes (13,5%) eram assintomáticos. Observa-se uma proporção maior de assintomáticos nas outras séries, variando de 30 a 60%, geralmente diagnosticados em radiograma de tórax de rotina. Sabe-se de que muitos pacientes assintomáticos com sarcoidose não são diagnosticados (COSTABEL, 2001; JUDSON, 2008). Os casos

encaminhados aos centros de referência, geralmente possuem sintomas específicos ou alterações em exames complementares, sendo pouco freqüente, pacientes assintomáticos. (ACCESS RESEARCH GROUP, 2001; PEREIRA, 1994).

Sintomas sistêmicos foram encontrados: 26 casos com emagrecimento (35%), 21 casos com febre (28%) e 17 casos com astenia (22%). No estudo brasileiro regional e no ACCESS não foram detalhados sintomas sistêmicos. Em estudo epidemiológico na Holanda, onde foram aplicados questionários dirigidos com 1026 respostas, os sintomas mais freqüentes foram fadiga (71%), dispnéia (70%), artralguas (52%), mialgias (39%) e dor torácica (27%) (WIRNSBERGER et al., 1998). Outro estudo mostrou que pacientes com comprometimento pulmonar e extrapulmonar associados tendem a ter mais fadiga e dispnéia do que os que possuem quadro pulmonar isolado (GVOZDENOVIC et al., 2008). Sintoma fadiga é variável nos estudos, provavelmente por não ser questionado em alguns desses estudos. Na nossa amostra, por tratar-se de estudo retrospectivo de busca de registros dos prontuários, pressupõe-se o número de pacientes com fadiga possa ser maior do que o registrado.

Os sintomas pulmonares foram encontrados em 69 pacientes (77%), dado semelhante à série regional (73%) e um pouco inferior a série norte-americana (95%). Os 3 levantamentos em discussão foram conduzidos em centros especializados, por médicos pneumologistas, o que favorece um maior número de casos com sintomas pulmonares (PEREIRA, 1994; ACCESS RESEARCH GROUP, 2001). Dos sintomas pulmonares os mais frequentes no presente estudo foram tosse (48%) e dispnéia (41%), sendo estes bem comuns em outras doenças pulmonares, podendo, inclusive, retardar o diagnóstico de sarcoidose, como já citado anteriormente (JUDSON et al, 2003a)

Os sintomas extrapulmonares também ocorreram numa parcela importante de casos: 72 pacientes (80%). Encontrou-se linfonodos periféricos (21%), alterações sistema osteoarticular (20%), alterações oculares (20%), alterações cutâneas (17%), alterações cardíacas (10%), renais (6%). A calciúria também foi um dado frequente no presente estudo (50,5%), sendo alterada em 13 casos (22,5%) . Há aparente diferença na frequência dos sintomas extrapulmonares em relação a outras séries da literatura (PEREIRA, 1994; WIRNSBERGER et al., 1998; HOSODA; YAMAGUCHI; HIRAGA,

1997; LODDENKEMPER et al., 1998; RIZZATO; MONTEMURRO, 2000; ACCESS RESEARCH GROUP, 2001). Alguns autores sugerem que as diferenças possuem origem ambiental (HILLS; PARKES; BAKER, 1987), mas a maioria dos estudos considera a predisposição genética como maior causa da variabilidade do comprometimento extrapulmonar, sendo a raça o fator determinante mais importante. No Japão há predomínio de acometimento ocular e cardíaco; nos norte-europeus, há predomínio de eritema nodoso; hipercalcemia e hipercalciúria predominam em europeus e norte-americanos de origem caucasiana; linfonodos periféricos, fígado e medula óssea predominam em norte-americanos de origem negra (ACCESS RESEARCH GROUP 2001).

Os radiogramas de tórax da nossa série foram avaliados por radiologistas especializados do serviço, predominando os tipos radiológicos I e II. Apesar de a apresentação radiológica da presente série não ser significativamente diferente das demais da literatura, há um menor número de casos do tipo radiológico I e maior número de casos do tipo radiológico II, em comparação com outros estudos (PEREIRA 1994, ACCESS RESEARCH GROUP 2001). Essas diferenças são ilustradas na tabela 4. O baixo índice do tipo radiológico 0 deve-se provavelmente aos casos terem sido recrutados de um centro de referência, para onde poucos pacientes sem alterações em radiograma de tórax são encaminhados. Habitualmente não se classifica pacientes tipo IV, por ocasião do diagnóstico, devido a impossibilidade de assegurar, nesse momento, a existência exclusiva de componente fibrótico. Afirma-se que um caso é do tipo radiológico IV quando existem anormalidades exclusivas de fibrose, o que implica na estabilidade das lesões, por um longo período de tempo. No estudo ACCESS os indivíduos foram arrolados até seis meses após o diagnóstico, o que favorece o aparecimento de fases mais avançadas da doença em sua casuística (ACCESS RESEARCH GROUP, 2001). Na casuística deste estudo e na de Pereira (1994), os achados são do momento do diagnóstico, não sendo possível classificar nenhum caso como tipo radiológico IV. Outros métodos de imagem tem sido usados na atualidade, como a TCAR, método já amplamente consolidado e de melhor resolução para imagens pulmonares (NOBREGA et al., 2005) e tomografia de corpo inteiro com emissão de



pósitrons marcados com fluoro-deoxi-glicose, ainda pouco empregado no nosso meio (TEIRSTEIN et al., 2007).

Tabela 4: Comparação entre a percentagem de tipos radiológicos com outras séries publicadas

| <b>Tipo radiológico</b> | <b>ACCESS, 2001</b> | <b>PEREIRA, 1994</b> | <b>Presente estudo</b> |
|-------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| 0                       | 8,3%                | 1,5%                 | 1%                     |
| I                       | 39,7%               | 38,4%                | 32%                    |
| II                      | 36,7%               | 36,2%                | 49%                    |
| III                     | 9,3%                | 24%                  | 18%                    |
| IV                      | 5,4%                | 0                    | 0                      |

Todos os casos foram submetidos a coleta de material por biópsia: mediastinoscopia (50%), biópsia transbrônquica (21%), toracotomia (18%), linfonodos periféricos (6%), lesões cutâneas (4%) e músculo (1%). Os achados histológicos encontrados foram granuloma sarcóide, com células epitelióides, sem necrose, com pesquisa de fungos e *Micobacterium tuberculosis* negativa, na totalidade da amostra. A escolha dos procedimentos diagnósticos utilizados nos pacientes com comprometimento pulmonar esteve diretamente relacionada a experiência dos profissionais do serviço e da disponibilidade de equipamentos relacionados. A experiência com mediastinoscopia dos cirurgiões interferiu na escolha da técnica para biópsia. Muitos pacientes já chegaram ao serviço com biópsia feita por um cirurgião do serviço que nos encaminhou o paciente. Em alguns casos, como inicialmente havia maior suspeita de pneumonia intersticial de origem desconhecida, optou-se por biópsia por toracotomia.

O tratamento instituído na maioria dos casos foi o uso de corticosteróide (58%) que é de consenso na literatura como droga de primeira escolha (PARAMOTHAYAN; JONES, 2002; PIETINALHO et al., 2002; COSTABEL; HUNNINGHAKE, 1999;

ATS/ERS/WASOG 1999; JUDSON, 1999; GOTTLIEB et al., 1997; RIZZATO; MONTEMURRO; COLOMBO, 1998; HOSODA; MIKAMI, 1986; HARKLEROAD et al., 1982; ISRAEL; FOUTS, BEGGS, 1973; YOUNG et al., 1970; SONES et al., 1951). Nos demais casos optou-se por observação (42%). Em nenhum caso foi indicado terapia citotóxica ou imunomoduladora, sendo esta última muito estudada recentemente, com aparente vantagem em relação à corticoterapia em casos refratários e de comprometimento extrapulmonar (LOWER; BAUGHMAN, 1990; HOF; GODFREY, 1971; BAUGHMAN et al., 2006a; JUDSON, 2008).

A correlação entre alterações no radiograma de tórax, função pulmonar e sintomas respiratórios no paciente com sarcoidose é variável, podendo ser desde linear até ausente. A piora radiológica é muito utilizada como parâmetro de progressão de doença independente, muitas vezes não obtendo correlação com dados clínicos e funcionais. Alguns pacientes com infiltrado pulmonar estável são sintomáticos, com significativa disfunção pulmonar, enquanto outros são assintomáticos. Esta discrepância se dá provavelmente devido ao radiograma de tórax não discriminar reação inflamatória ativa de fibrose definitiva (NEVILLE; WALKER; JAMES, 1983; ATS/ERS/WASOG Committee 1999). Na presente série, observou-se correlação significativa entre a variabilidade no tipo radiológico e a prevalência de alteração na espirometria. Este dado é concordante com outros levantamentos da literatura (PEREIRA, 1994; HUNNINGHAKE et al., 1994; ATS/ERS/WASOG Committee, 1999). Sabe-se que devido ao acometimento do parênquima pulmonar e das vias aéreas a sarcoidose apresenta-se com distúrbios funcionais restritivos, obstrutivos e mistos, e não apenas com distúrbios restritivos como a maior parte das doenças intersticiais. Estudos sobre anatomopatologia da sarcoidose pulmonar têm demonstrado que há uma ocorrência das lesões granulomatosas peribrônquicas ocasionando estenose de pequenas vias aéreas e, conseqüentemente, distúrbio funcional obstrutivo (CARRINGTON, 1976; NISHIMURA et al., 1993). Vários fatores podem estar envolvidos no mecanismo de limitação ao fluxo aéreo na sarcoidose, incluindo a intensidade da inflamação das vias aéreas, massas endobrônquicas, estreitamento das vias aéreas por compressão extrínseca, cicatriz brônquica em fase avançada de estenose e fibrose. Estudo de 228 pacientes com sarcoidose pulmonar no Japão, conduzido por Handa et al. (2006),

encontrou uma frequência de 8,8% de obstrução ao fluxo aéreo nesta população e identificou-se como fatores de risco independentes para esta condição: idade avançada, tabagismo, espessamento de septos broncovasculares na tomografia de tórax e radiograma de tórax tipo IV (HANDA et al., 2006). Em outro estudo, conduzido por Shorr, Torrington e Hnatiuk (2001), foi demonstrado 20% de hiperreatividade brônquica, através de teste de broncoprovocação com metacolina, e correlação positiva com presença de granuloma em vias aéreas, através de biópsia endobrônquica por broncoscopia flexível, em indivíduos com sarcoidose pulmonar. Este achado não seguiu correlação com sintomas respiratórios ou alteração de outras medidas funcionais pulmonares (SHORR; TORRINGTON; HNATIUK, 2001). Outros estudos também reforçam a idéia de que as alterações no radiograma de tórax não são um bom parâmetro para avaliação de exacerbação aguda de sarcoidose pulmonar (JUDSON, 2008)

A DCO apresentou no presente estudo, uma redução dos seus valores em 60% dos casos analisados (20 casos) e 25% destes, não tinham alteração espirométrica. Este dado não teve significância estatística provavelmente devido ao número exíguo de casos analisados, sugerindo apenas que a DCO pode detectar mais precocemente alterações funcionais nos pacientes com sarcoidose do que as medidas espirométricas. Outros estudos descrevem observações semelhantes (PEREIRA, 1994). Estes achados indicam que os distúrbios funcionais provavelmente discriminam melhor a doença ativa e sua progressão do que imagem radiológica isoladamente, sendo alterações de fluxo aéreo na espirometria um melhor e mais precoce na evolução da doença, podendo inclusive sobrepor os sintomas clínicos.

Estudos recentes têm avaliado a sarcoidose de forma mais global do ponto de vista funcional. O comprometimento sistêmico da doença ocasiona sintomas que podem refletir em incapacidade funcional, independente do grau de comprometimento do parênquima pulmonar. Fadiga, limitação as atividades diárias e piora do desempenho funcional são parâmetros que podem ser avaliados por escores e outros testes funcionais, além da espirometria (WASFI et al., 2006; GVOZDENOVIC et al., 2008; COX et al., 2003). O teste de caminhada de 6 minutos tem sido indicado para esse fim e demonstrou, em estudo recente, que pacientes com sarcoidose pulmonar e

extrapulmonar associadas apresentam mais fadiga, mais dispnéia e piora do desempenho funcional (GVOZDENOVIC et al., 2008).

Todas essas assertivas reúnem vários fatores a serem considerados conjuntamente para melhor avaliação global do paciente com sarcoidose, conseguindo assim estimar melhor a gravidade do comprometimento funcional desta doença, assim como o seu prognóstico.

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou correlação entre tipo radiológico (R-X de tórax) e presença de distúrbio ventilatório (espirometria) em pacientes com sarcoidose no momento do diagnóstico. Não houve correlação entre tipo radiológico e sintomas respiratórios.

O perfil demográfico da amostra avaliada no que tange à idade, sexo, raça, sintomas pulmonares, tempo até o diagnóstico, tabagismo, sazonalidade e tipo de tratamento abordado foi semelhante a outros estudos populacionais da literatura.

O tipo radiológico e os métodos utilizados para obtenção de biopsia diagnóstica da presente amostra diferiram parcialmente de outros estudos populacionais da literatura. O fato de o estudo ter sido realizado em um centro de doenças torácicas, com experiência técnica e facilidade de procedimentos invasivos, pode ter relação com o maior índice de coleta de material de biopsia por mediastinoscopia e maior incidência de casos tipo radiológico II e III.

## REFERÊNCIAS

- ABE S., et al. Association of HLA-DR with sarcoidosis: correlation with clinical course. **Chest**; Park Ridge, v. 92, n. 3, p. 488-490, Sep 1987.
- ACCESS RESEARCH GROUP. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 52, n. 12, p. 1173-1186, Dec 1999.
- ATS/ERS/WASOG Committee 1999. Statement on Sarcoidosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 160, n. 2, p. 736-755, Aug 1999.
- BARDINAS F., et al. Seasonal clustering of sarcoidosis. **Lancet**, London, v. 2, n. 8660, p. 455-456, Aug 1989.
- BAUGHMAN, R. P.; IANNUZI, M. C. Diagnosis of Sarcoidosis: when is a peek good enough? **Chest**; Park Ridge, v. 117, n. 4, p.1004-1011, Apr 2000.
- BAUGHMAN, R. P., et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 164, n. 10, p.1885-1889, Nov 2001.
- BAUGHMAN, R. P., et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 7, p. 795-802, Oct 2006a.
- BAUGHMAN, R. P., et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 23, n. 2, p. 108-116, June 2006b.
- BAUGHMAN, R. P.; LOWER, E. E.; DU BOIS, R. M. Sarcoidosis. **Lancet**, London, v. 361, n. 9363, p. 1111-1118, Mar 2003.
- BAUGHMAN, R. P.; SPARKMAN, B. K.; LOWER, E. E. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. **Chest**, Park Ridge, v. 132, n. 1, p. 207-213, July 2007.
- BECHTEL, J. J., et al. Airway hiperreactivity in patients with sarcoidosis. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 124, n. 6, p. 759-761, Dec 1981.
- BEHBEHANI, N., et al. Long term prognosis of sarcoidosis in Arabs and Asians: predictors of good outcome. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 23, n. 3, p. 209-214, Oct 2006.

BERLIN, M., et al. HLA-DR. predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 156, n. 5, p. 1601-1605, Nov 1997.

BETHLEM, E. P. Sarcoidose. In: ZAMBONI, M.; PEREIRA, C. A. C. (Ed.) **Pneumologia: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 2006. P. 245-251.

BETHLEM, N., et al. Revisão e sugestões de normas para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da sarcoidose gangliopulmonar. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, DF, v. 21, n. 3, p. 123-131, maio/jun. 1995.

BOECK, C. Multiple benign sarkoid of the skin. **Journal of Cutaneous and Genitourinary Diseases**, Chicago, v. 17, p. 543-550, 1899.

CARRINGTON, C. B. Structure and function in sarcoidosis. **Annals of the New York Academic of Sciences**, v. 278, p. 263-283, 1976.

CONANT, E. F., et al. Pulmonary sarcoidosis in the older patients: conventional radiographic features. **Radiology**, v. 169, n. 2, p. 315-319, Nov 1988.

CORRÊA DA SILVA, L. C. Sarcoidose. In: \_\_\_\_\_. **Conduas em Pneumologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, v. 1.

CORRÊA DA SILVA, L. C., et al. Demographical, clinical, lung functional and radiological findings of patients with sarcoidosis in South of Brazil. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 169, n. 7, p. A36, Apr 2004.

CORRÊA DA SILVA, L. C., et al. Sarcoidose no sul do Brasil: estudo de 92 pacientes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 398-406, set./out. 2005.

COSTABEL, U. Sarcoidosis: clinical update. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 18, n. 32, p. 56s-68s, Sep 2001. Supplement

COSTABEL, U. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. **Sarcoidosis**, v. 9, p. 211-214, Sep 1992. Supplement 1

COSTABEL, U.; HUNNINGHAKE, G. W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 14, n. 4, p. 735-737. Oct 1999.

COX, C. E. , et al. The sarcoidosis health questionnaire: a new measure of health-related quality of life. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 168, n. 3, p. 323-329, Aug 2003.

FITÉ, E., et al. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 13, n. 2, p.:153-158, Sep 1996.

GOTTLIEB, J. E., et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. **Chest**, Park Ridge, v. 111, n. 3, p. 623-631, Mar. 1997.

GVOZDENOVIC, B. S., et al. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. **Respiratory Medicine**, London, v.102, n. 11, p. 1636-1642, Nov 2008.

HANDA, T., et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. **Chest**, Park Ridge, v. 130, n. 6, p. 1851-1856, Dec 2006.

HARKLEROAD, L. E., et al. Pulmonary sarcoidosis. Long- term follow-up of the effects of steroid therapy. **Chest**, Park Ridge, v. 82, n. 1, p. 84-87, July 1982.

HARRELL, G. T.; FISHER, S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium, and phosphatase values. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 18, n. 6, p.687-693, Nov 1939.

HEERFORDT, C. Uber eine Febris uveo-parotidea subchronica. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 70, p. 254-273, 1909.

HILLS, S. E.; PARKES, S. A.; BAKER, S. B. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man. 2. Evidence for space-time clustering. **Thorax**, London, v. 42, n. 6, p. 427-430 June 1987.

HOF, D. P., GODFREY, W. Long-term use of azathioprine as a steroid-sparing treatment for chronic sarcoidosis. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS, 5., 1971, Prague. **Proceedings...**Prague: Universita Karlova, 1971. p. 635-637.

HOSODA, Y.; MIKAMI R. International controlled clinical trial of prednisone therapy in pulmonary sarcoidosis. **Annals of the New York Academic Sciences**, New York, v. 465, p. 692-694, 1986.

HOSODA, Y.; ODAKA, M. History of sarcoidosis. **Seminars in Respiratory Medicine**, New York, v. 13, p. 359-367, 1992.

HOSODA, Y.; YAMAGUCHI, M.; HIRAGA, Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 4, p. 681-694, Dec 1997.

HUNNINGHAKE, G. W. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. **American Review of Respiratory Diseases**, New York, v. 135, n. 3, p. 747-760, Mar 1987.



HUNNINGHAKE, G. W.; CRYSTAL, R. G. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. **New England Journal of Medicine**, London, v. 305, n. 8, p. 429-434, Aug 1981.

HUNNINGHAKE, G. W., et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 149, n. 4, p. 893-898, Apr 1994.

HUTCHINSON, J. Case of livid papillary psoriasis, In: \_\_\_\_\_ **Illustration of clinical surgery**. London: J&A Churchill, 1877. P. 42-43.

HUTCHINSON, J. On eruption which occur in connection with gout. Mortimer's malady. **Archives of Surgery**, London, v. 9, p. 307-314, 1898.

IANNUZZI, M. C., et al. Medical Progress: Sarcoidosis **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 21, p. 2153-2165, Nov 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2000**. Brasília: IBGE, 2000. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/censo/>> Acesso em: 15 jun 2009.

ISRAEL, H. L.; FOUTS, D. W.; BEGGS, R. A. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. **American Review of Respiratory Diseases**, New York, v.107, n. 4, p. 609-614, Apr 1973.

IZBICKI, G., et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. **Chest**, Park Ridge, v. 131, n. 5, p. 1414-1423, May 2007.

JAMES, D. G. Descriptive definitions and historic aspects of sarcoidosis. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 4, p. 663-679, Dec 1997.

JAMES, D. G. Life-threatening situations in sarcoidosis. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v.15, n. 2, p. 134-139, Sep 1998

JAMES, D. G., et al. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. **Lancet**, London, v. 2, n. 7515, p. 526-528, Sep 1967.

JAMES, D. G.; NEVILLE, E.; SILTZBACH, L. E.. A worldwide review of sarcoidosis. **Annals of the New York Academic Sciences**, New York, v. 278, p. 321-334, 1976.

JAMES, D. G.; NEVILLE, E.; WALKER, A. Immunology of sarcoidosis. **American Journal of Medicine**, New York, v. 59, n. 3, p 388-394, Sep 1975.

JOHNS, C. J. Sarcoidosis. In: FISHMANN, A. P., et al. **Pulmonary Diseases & Disorders**. New York: McGraw-Hill, 1999.

JOHNS, C. J., MICHELE, T. M. The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. **Medicine**, Baltimore, v. 78, n. 2, p. 65-111, Mar 1999.

JUDSON, M. A. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. **Chest**, Park Ridge, v. 115, n. 4, p. 1158-1165, Mar 1999.

JUDSON, M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. **American Journal of the Medical Sciences**, Hagerstown, v. 335, n. 1, p. 26-33, Jan 2008.

JUDSON, M. A., et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 16, n. 1, p. 75-86, Mar 1999.

JUDSON, M. A., et al. Two years prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 20, n. 3, p. 204-211, Out 2003a.

JUDSON, M. A., et al. Comparison of sarcoidosis phenotypes among affected African-American siblings. **Chest**, Park Ridge, v. 130, n. 3, p. 855-862, Sep 2006.

JUDSON, M. A., et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. **Chest**, Park Ridge, v. 123, n. 2, p. 406-412, Feb 2003b

KAIRA, K., et al. Diagnostic usefulness of Fluorine-18-alpha-methyltyrosine Positron Emission Tomography in Combination with 18-F-Fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis Patients. **Chest**, v. 131, p. 1019-1027, Apr 2007.

KOERNER, S. K., et al Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. **New England Journal of Medicine**, London, v. 293, n.6, p. 268-270, Aug 1975.

KREIBICH, K. Ueber lupus pernio. **Archives of Dermatology and Syphology**, Wien, v. 7, p. 3-16, 1904.

KUZNITSKY, E.; BITTORF, A. Sarkoid mit beteiligung innerer organe. **Munchener Medizinische Wochenschrift**, Munchen, v. 62, p. 1349-1353, 1915.

LODDENKEMPER, R., et al. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis - results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 15, n. 2, p. 178-182, Sep 1998.

LOWER, E. E.; BAUGHMAN, R. P. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. **American Journal of the Medical Sciences**, Hagerstown, v. 299, n. 3, p. 153-157, Mar 1990.

MARTINETTI, M., et al. The sarcoidosis map: a joint survey of clinical and immunogenetic finding in two European countries. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 152, n. 2, p. 557-564, Aug 1995.

MILHAILOVIC-VUCINIC, V.; SHARMA, O. P. **Atlas of sarcoidosis: pathogenesis, diagnosis and clinical features**. New York: Springer-Verlag, 2005.

MILMAN, N., et al. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 236, n. 3, p. 285-290, Sep 1994.

MILMAN, N.; SELROOS, O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982: epidemiology and clinical picture. **Sarcoidosis**, Milano, v. 7, n. 1, p. 50-57, Mar 1990.

NEVILLE, E.; WALKER, N. A.; JAMES, D. G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. **Quartely Journal of Medicine**, Oxford, v. 52, n. 208, p. 525-533, 1983.

NEWMANN, L. S. Beryllium disease and sarcoidosis: clinical and laboratory links. **Sarcoidosis**, Milano, v.12, n. 1, p. 7-19, Mar 1995.

NEWMANN, L. S.; ROSE, C. S.; MAIER, L. A. Sarcoidosis. **New England Journal of Medicine**, London, v. 336, n 17, p. 1224-1234, Apr 1997.

NISHIMURA, K., et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and hystopathologic findings. **Radiology**, Easton, v. 189, n. 1, p. 105-109, Oct 1993.

NOBREGA, B. B., et al. Sarcoidose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 254-260, maio/jun. 2005.

PACHECO, Y., et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. **Sarcoidosis**, Milano, v. 2, n. 2, p. 107-113, Sep 1985.

PARAMOTHAYAN, S.; JONES, P. W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis - a systematic review. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 10, p. 1301-1307, Mar 2002.

PARKES, S. A., et al. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man. 1: a case controlled study. **Thorax**, London, v. 42, n. 6, p. 420-426, June 1987.

PATEL, M.R. et al. Detection of Myocardial Damage in Patients With Sarcoidosis. **Circulation**, v.120, p. 1969-1977, Nov 2009.

PEREIRA, M. **Sarcoidose**: análise de 138 casos. 1994. 128 f. Dissertação (Mestrado em Medicina: Pneumologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1994.

PEROS-GOLUBICIC, T.; LJUBIC, S. Cigarette smoking and sarcoidosis. **Acta Medica Croatica**, Zagreb, v. 49, n. 4-5, p. 187-193, 1995.

PIETINALHO, A., et al. Inhaled budesonide for treatment of pulmonary sarcoidosis: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 9, p. 406, 1996b. Supplement

PIETINALHO, A., et al. The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 13, n. 2, p. 159-166, Sep 1996a.

PIETINALHO, A., et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. **Chest**, Park Ridge, v. 121, n. 1, p. 24-31, Jan 2002.

REICH, J. M. What is Sarcoidosis? **Chest**, Park Ridge, v. 124, n. 1, p. 367-371, July 2003.

RIZZATO, G. Extrapulmonary presentation of sarcoidosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 7, n. 5, p. 295-297, Sep 2001.

RIZZATO G. History of the WASOG and current activities. **European Respiratory Monograph**, Copenhagen, v. 32, p 335-336, 2005.

RIZZATO, G., et al. Uveitis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 9, n. 6, p. 1201-1205, June 1996.

RIZZATO, G.; COLOMBO, P. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v.13, n. 2, p. 167-172, Sep 1996.

RIZZATO, G.; MONTEMURRO, L. The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 17, n. 1, p. 71-80, Mar 2000.

RIZZATO, G.; MONTEMURRO, L.; COLOMBO, P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. **Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases**, Cormano, v. 15, n. 1, p. 52-58, Mar 1998.

RYBICKI, B. A., et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in health maintenance organization. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 145, n. 3, p. 234-241, Feb 1997.

SCADDING, J. G. Prognosis of intratoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after five years observation. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 5261, p. 1165-1172, 1961.

SCHAUMANN, J. Etude anatomo pathologique et histologique sur les localisations vicales de la lymphogranulomatoses benigne. **Bulletin de la Societe Française de Dermatologie et de Syphiligraphie**, Paris, v. 41, p. 1167-1322, 1934.

SHARMA, O. P.; CHAN, K. Treatment of pulmonary sarcoidosis: a practical guide. **BioDrugs**, Yardley, v. 12, n. 4, p. 251-265, Oct 1999.

SHORR, A. F.; TORRINGTON, K. G.; HNATIUK, O. W. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. **Chest**, Park Ridge, v. 120, n. 3, p. 881-886, Sep 2001.

SILTZBACH, L. E. The Kveim test in sarcoidosis. **JAMA**, Chicago, v. 178, n. 5, p. 136-142, Nov 1961.

SILTZBACH, L. E., et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. **American Journal of Medicine**, New York, v. 57, n. 6, p. 847-852, Dec 1974.

SONES, M., et al. Effect of cortisone in sarcoidosis. **New England Journal of Medicine**, London, v. 244, n. 6, p. 209-213, Feb 1951.

SPITERI, M. A., et al. Immunological features of lung lavage cells from patients with primary biliary cirrhosis may reflect those seen in pulmonary sarcoidosis. **Gut**, London, v. 31, n. 2, p. 208-212, Feb1990.

TEIRSTEIN, A. S., et al. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. **Chest**, Park Ridge, v. 132, n. 6, p. 1949-1953, Dec 2007.

THOMAS, P. D.; HUNNINGHAKE, G. W. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. **American Review of Respiratory Diseases**, New York, v. 135, n. 3, p. 747-760, Mar 1987.

VAHID, B., et al. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: a rare disease. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 52, n. 12, p. 3316-3320, Dec 2007.

WASFI, Y. S., et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. **Chest**, Park Ridge, v. 129, n. 5, p. 1234-1245, May 2006.

WHITE, E. S. Infliximab in sarcoidosis: more answers or more questions? **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 7, p. 732-733, Oct 2006

WIRNSBERGER, R. M., et al. Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands an epidemiological study. **Netherlands Journal of Medicine**, Amsterdam, v. 53, n. 2, p. 53-60, Aug 1998.

YAMAMOTO M, SHARMA OP, HOSODA Y, 1992. Special report: the descriptive definition of sarcoidosis. **Sarcoidosis**, Milano, v. 9, p. 33-34, Mar 1992. Supplement 1

YOUNG, R. L., et al. Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia v. 73, n. 2, p. 207-212, Aug 1970.

PATEL MR, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. **Circulation**. 17;120(20):1969-77, Nov 2009.

PRABHAKAR, HB et al. Imaging Features of Sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. **AJR**; 190, P.s1-s6, March 2008.

SHARMA S. Cardiac imaging in myocardial sarcoidosis and other cardiomyopathies . **Curr Opin Pulm Med**;15(5):507-12, Sep 2009.

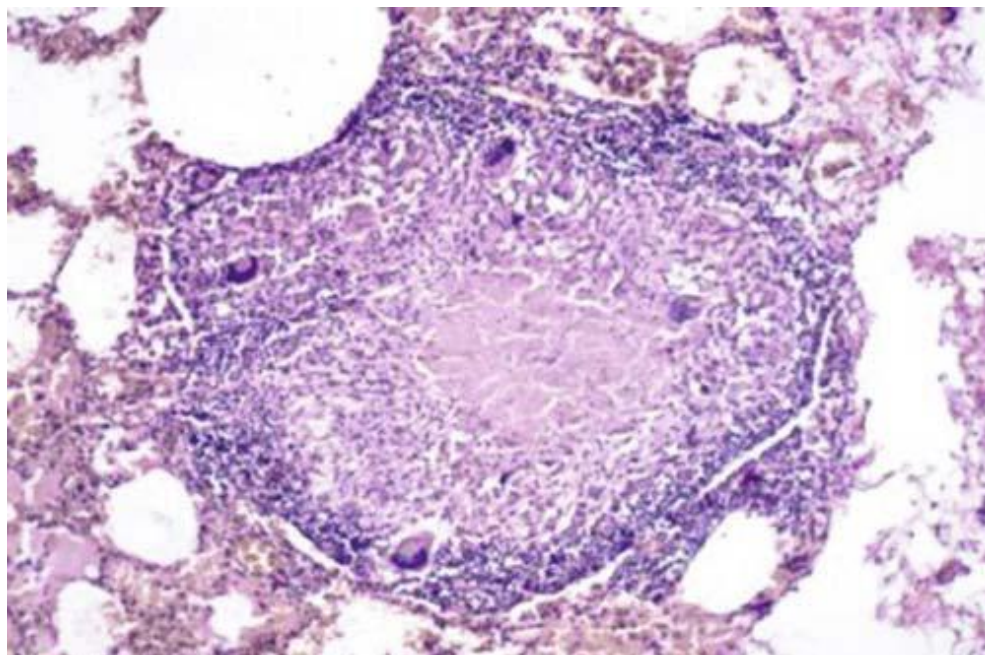
PANDYA C et al. Detecting cardiac involvement in sarcoidosis: a call for prospective studies of newer imaging techniques. **Eur Respir J.**;29(2):418-22, Feb 2007.

COOK GJ, FOGELMAN I, MAISEY MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. **Semin Nucl Med.**;26(4):308-14, Oct 1996.

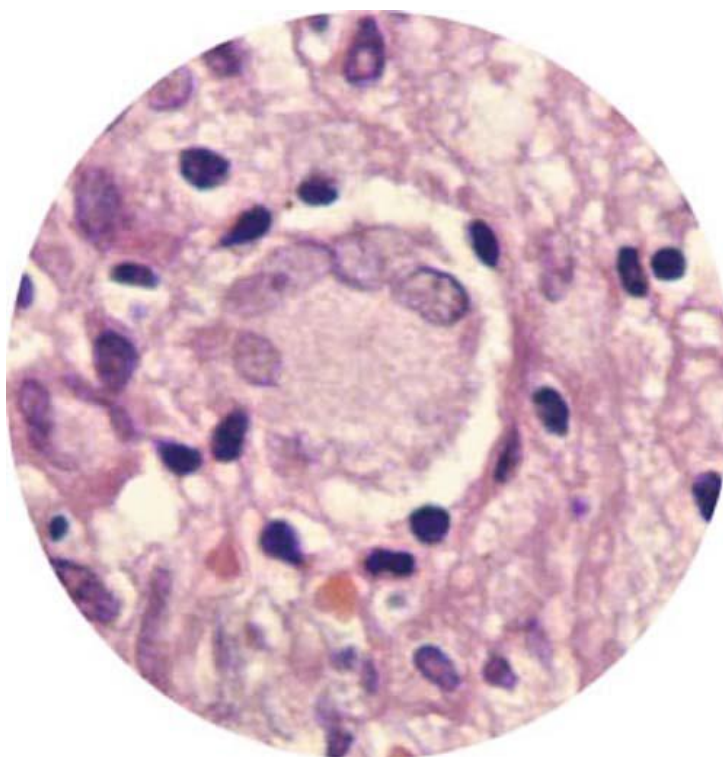
## ANEXOS

**ANEXO A – Imagens de pacientes com Sarcoidose****PRIMEIRO PACIENTE COM SARCOIDOSE DESCRITO POR J HUTCHINSON 1877**





**Figura A**

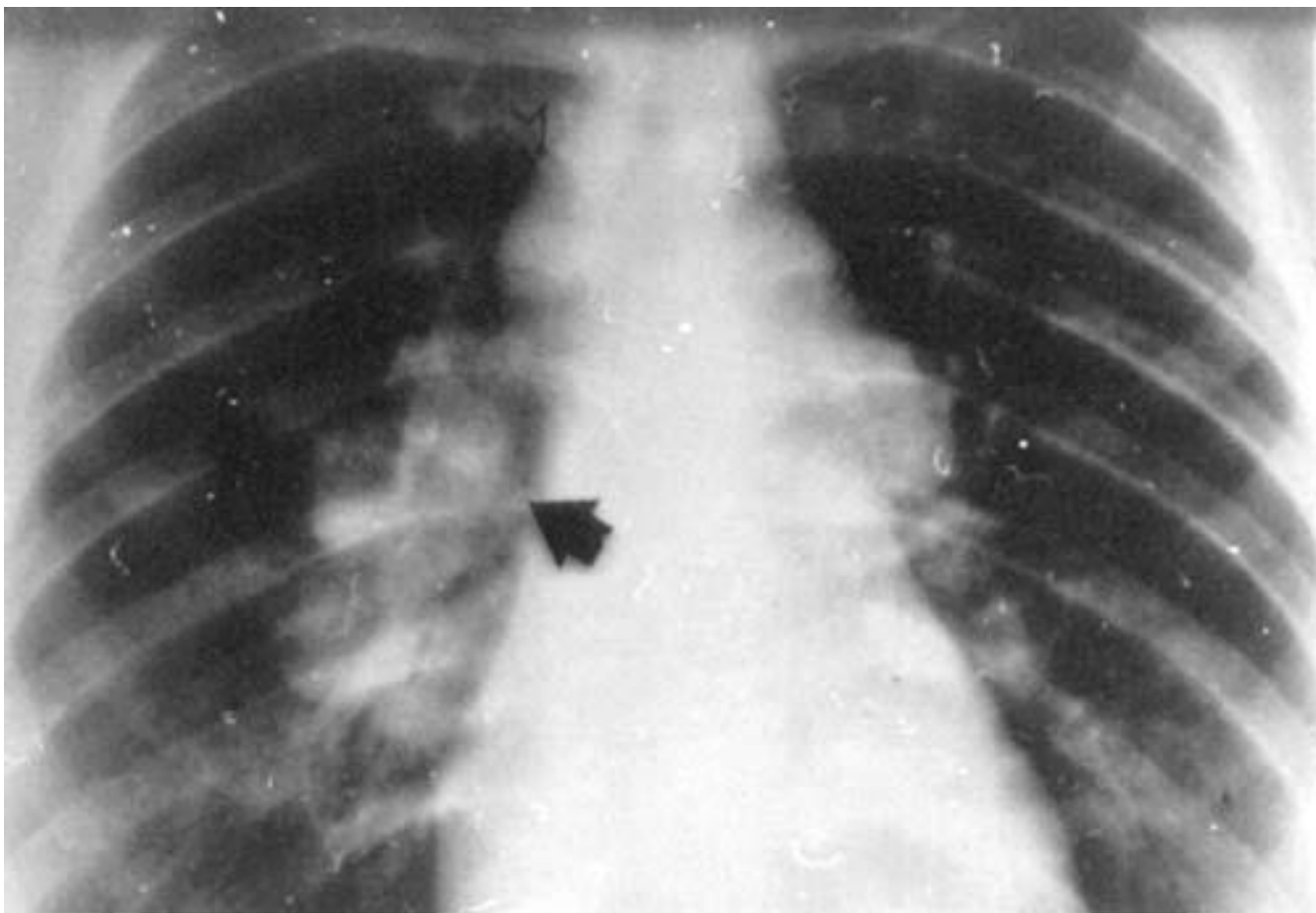


**Figura B**

**EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DO PACIENTE COM SARCOIDOSE**



**PACIENTE COM RADIOGRAMA NORMAL (ESTADIO 0) E  
LESÕES DE PELE CRÔNICAS SECUNDÁRIAS A SARCOIDOSE**



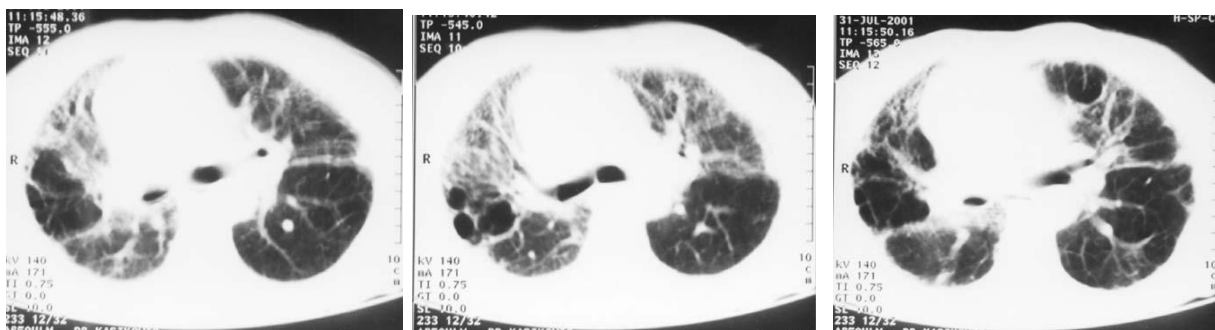
**PACIENTE COM ADENOMEGALIA HILAR (ESTADIO I) E ERITEMA NODOSO**



**PACIENTE COM ADENOMEGALIA HILAR E INFILTRADO INTERSTICIAL (ESTADIO II)**



**PACIENTE SEM ADENOMEGALIA HILAR E COM INFILTRADO INTERSTICIAL (ESTADIO III)**



**PACIENTE COM FIBROSE E BOLHAS DE RETRAÇÃO (ESTADIO IV)**



**PACIENTE COM LUPUS PÉRNIO**

## ANEXO B - Protocolo de Pesquisa em Sarcoidose

### ***Estudo Retrospectivo FFFCMPA-ISCMPA***

1. **Numero:** \_\_\_\_\_ **Nome:** \_\_\_\_\_ **Prontuário:** \_\_\_\_\_ **Fone:** \_\_\_\_\_
2. **Sexo:** (1) masculino (2) feminino
3. **Cor:** (1) branco (2) negro (3) pardo (4) \_\_\_\_\_
4. **Idade no diagnóstico:** \_\_\_\_\_ anos
5. **Procedência:** ( ) \_\_\_\_\_
6. **Data do diagnóstico:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
7. **Tabagista:** (1) sim (2) não se sim, quantos: \_\_\_\_\_
8. **Apresentação do quadro:** (1) sintomático (2) assintomático
9. se sintomático,
10. **Tempo de duração dos sintomas :** \_\_\_\_\_ meses
11. **Torácicos:** (1) sim (2) não
12. **Se sim:** (1) tosse (2) dispnéia (3) dor torácica
13. **Paciente c/sintomas extratorácicos:** (1) sim (2) não
14. **Cardiológicos:** (1) sim (2) não (3) sem investigação
15. **Se sim:** (1) arritmia (2) \_\_\_\_\_
16. **Oftalmológicos:** (1) sim (2) não (3) sem investigação
17. **Se sim:** (1) uveíte anterior (2) uveíte posterior (3) \_\_\_\_\_
18. **Cutâneos:** (1) sim (2) não (3) sem investigação
19. **Se sim:** (1) eritema nodoso (2) \_\_\_\_\_
20. **Adenop. periféricas:** (1) sim (2) não (3) sem investigação
21. **Localização da adenopatia periférica:** ( ) \_\_\_\_\_
22. **Litíase renal:** (1) sim (2) não
23. **Emagrecimento:** (1) sim (2) não
24. **Se sim quanto:** \_\_\_\_\_ kg
25. **Astenia:** (1) sim (2) não
26. **Outros:** \_\_\_\_\_
27. **Calciúria de 24h:** (1) sim (2) não (3) sem investigação
28. **Se sim, quanto?** \_\_\_\_\_ mg/dl
29. **Espirometria:** (1) sim (2) não (3) sem investigação
- Se sim:** (1) DV obstrutivo (1) leve  
(2) DV restritivo (2) moderado  
(3) DV misto (3) grave
31. **Realizou biópsia para diag.patológico:** (1) sim (2) não
32. **Método:** (1) transbronq (2) toracotomia (3) mediastinoscopia (4) linf.periférico (5) cutânea
33. **Achados:** (1) granuloma sarcóide (2) granuloma sem necrose (3) granuloma com necrose
34. **BAAR:** (1) positivo (2) negativo
35. **Micológico:** (1) positivo (2) negativo
36. **Paciente foi internado:** (1) sim (2) não
37. **Conduta no diagnóstico:** (1) corticóide (2) observação



**ACHADOS RADIOLÓGICOS**

39. RADIOGRAMA DE TORAX: (1)realizou (2)não realizou ( )imagem não disponível \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

40. Tipo Radiológico: (1)I (2)II (3)III (4)IV (5)normal (0)

41. Achados específicos pouco frequentes:

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| (1)adenopatias unilaterais             | (6)macronódulos raros     |
| (2)adenopatias mediastinais anteriores | (7)macronódulos múltiplos |
| (3)linfonodos calcificados             | (8)micronódulos difusos   |
| (4)escavação                           | (9)derrame pleural        |
| (5)macronódulo único                   | (10)_____                 |

42. TOMOGRAFIA DE TORAX: (1)sim (2)não ( )imagem não disponível \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

43. ACHADOS:

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| (1)infiltração intersticial ao de feixes broncovasculares (interstício axial) | (9)macronódulos raros                |
| (2)infiltração subpleural   | (10)macronódulos múltiplos           |
| (3)espessamento de septos interlobulares                                      | (11)micronódulos focais              |
| (4)atenuação em vidro despolido   | (12)micronódulos difusos             |
| (5)distorção da arquitetura   | (13)consolidação                     |
| (6)massas conglomeradas   | (14)escavação                        |
| (7)faveolamento   | (15)adenopatias mediastinais ant/pos |
| (8)macronódulo único  | (16)calcificações                    |
|   | (17)_____                            |

44. Existem adenomegalias na TC: (1)sim (2)não

45. Localização: (1)unilaterais (2)bilaterais (3)mediastinais anteriores

46. se sim: (1)paratraq direita (2)paratraq esquerda (3)subcarinais (4)aortopumonares (5)\_\_\_\_\_

47. Calcificações: (1)sim (2)não

**DIAGNÓSTICO FINAL DE SARCOIDOSE COM ACOMETIMENTO**

49. TORÁCICO: (1)sim (2)não

50. Pulmonar: (1)sim (2)não

51. Aden. mediastinais: (1)sim (2)não

52. EXTRATORÁCICOS: (1)sim (2)não

53. Cardiológicos: (1)sim (2)não

54. Oftamológicos: (1)sim (2)não

55. Tegumentar: (1)sim (2)não

56. Hepático: (1)sim (2)não

57. Aden. Perféricas: (1)sim (2)não

58. Urolitíase: (1)sim (2)não

59. Hipercalciúria: (1)sim (2)não

60. Procedência do paciente: (1)consultório LCC (2)PPF (3)CEDOP (4)\_\_\_\_\_