



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA DE OLIVEIRA FERREIRA

TERAPÊUTICA DA SARCOIDOSE - UM FUTURO?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTORA SARA ISABEL MARTA DE OLIVEIRA DA SILVA FREITAS
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO**

JANEIRO/2013

TÍTULO

TERAPÊUTICA DA SARCOIDOSE - UM FUTURO?

Joana Ferreira*¹, Sara Freitas², Carlos Cordeiro³

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;

² Assistente Convidada de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;

³ Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal; Director do Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Contactos

Morada: Pólo III da Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, Subunidade 1, 1º andar, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 Coimbra, Portugal.

***E-mail:** jo.oliveira.ferreira@gmail.com

Dedico aos meus pais,

pais por natureza, opção e amor, que são o meu pilar nos momentos difíceis e a minha plateia nos momentos de alegria;

Dedico ao Bruno,

pela paciência, carinho, amor e inter-ajuda que partilhamos.

Resumo

A sarcoidose é uma doença granulomatosa, multissistêmica e de etiologia desconhecida, que atinge preferencialmente jovens adultos. Na sua fisiopatologia parecem intervir factores genéticos, imunológicos, ambientais e infecciosos. A doença apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas. Lesões cutâneas, oculares e infiltradas pulmonares, com adenopatias hilares bilaterais, constituem os padrões típicos de apresentação da doença. Outros órgãos podem ser afectados: coração, fígado, glândulas salivares, músculos, ossos, rins e sistema nervoso central.

Os achados clínico-radiológicos e a evidência histológica de granulomas constituem os marcos principais no diagnóstico da sarcoidose; porém, não sendo patognomónicos da doença, torna-se imprescindível a exclusão prévia de outras patologias possíveis.

Os corticosteróides, apesar dos efeitos adversos inerentes, constituem a terapêutica de primeira linha na sarcoidose. O tratamento deve ser individualizado tendo em conta a heterogeneidade clínica. Agentes citotóxicos e imunomoduladores estão geralmente reservados como terapêutica de segunda linha em pacientes com doença refractária ou intolerância ao uso dos corticosteróides.

Palavras-chave: Sarcoidose; Epidemiologia; Patologia; Diagnóstico; Terapêutica; Algoritmos terapêuticos, Monitorização.

Abstract

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown etiology, which mainly affects young adults. Genetic, immunological, environmental and infectious factors seem to be implicated in its physiopathology. There is a variable spectrum of clinical manifestations. Cutaneous or ocular involvement and pulmonary infiltration with symmetrical hilar adenopathy are the most common features of the disease. Other organs can be involved: heart, liver, salivary glands muscles, bones, kidneys and central nervous system.

Clinic-radiological and histological evidence of granulomas are the major milestones in the diagnosis of sarcoidosis, but since they are not pathognomonic of the disease, it is essential to exclude other possible pathologies.

Corticosteroids remain the treatment of choice in sarcoidosis, despite inherent adverse effects. Treatment should be individualized, taking into account the clinical heterogeneity. Cytotoxic agents and immunomodulators are usually reserved as second-line therapy for patients with refractory disease or intolerance to the use of corticosteroids.

Key words: Sarcoidosis; Epidemiology; Pathology; Diagnosis; Treatment; Follow-up.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCESS – *A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis*;

ATS – *American Thoracic Society*;

AZA – Azatioprina;

CI – Corticosteróides Inalados;

CYC – Ciclofosfamida;

ECA – Enzima conversora da angiotensina;

ERS – *European Respiratory Society*;

FEV₁ – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo;

FVC – Capacidade Vital Forçada;

GM-CSF – *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*;

HR-TC – Tomografia Computorizada de Alta Resolução;

HTP – Hipertensão pulmonar;

IL – Interleucina;

INF- γ – Interferão γ ;

MTX – Metotrexato;

NK – Linfócitos *Natural Killer*;

PCR – *Polymerase Chain Reaction*;

PET – *Positron Emission Tomography*;

SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia;

TC – Tomografia Computorizada;

Th-1 – Linfócito *helper* tipo 1;

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral α ;

WASOG – *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento da sarcoidose pulmonar com base no quadro radiológico.....	28
Tabela 2 - Abordagem inicial de doente com suspeita de sarcoidose.....	41
Tabela 3 - Tabela com as características inerentes ao uso da prednisolona na sarcoidose pulmonar. ..	53
Tabela 4 - Tabela com as características inerentes ao uso do metotrexato na sarcoidose pulmonar. ...	57
Tabela 5 - Tabela com as características inerentes ao uso da azatioprina na sarcoidose pulmonar.	59
Tabela 6 - Tabela com as características inerentes ao uso da cloroquina e da hidroxicloroquina na sarcoidose pulmonar.....	60
Tabela 7 - Tabela com as características inerentes ao uso do micofenolato de mofetil na sarcoidose pulmonar.....	62
Tabela 8 - Tabela com as características inerentes ao uso da ciclofosfamida na sarcoidose pulmonar.	63
Tabela 9 - Tabela com as características inerentes ao uso do infliximab na sarcoidose pulmonar.	65
Tabela 10 - Factores de mau prognóstico na evolução da sarcoidose.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema ilustrativo da imunopatogenia da sarcoidose.....	21
Figura 2 - Imagem microscópica de tecido granulomatoso de sarcoidose. (HE,400x).....	23
Figura 3 - Tecido granulomatoso não caseoso envolvente de septo interlobular em doente com sarcoidose pulmonar. (Retirado de: Nunes, H. <i>et al.</i> , 2004).....	24
Figura 4 - Radiografia torácica pósterio-anterior de paciente com sarcoidose pulmonar no estágio I... 29	
Figura 5 - Radiografia torácica pósterio-anterior de paciente com sarcoidose pulmonar no estágio III 29	
Figura 6 - Radiografia torácica pósterio-anterior de paciente com sarcoidose pulmonar no estágio IV 29	
Figura 7 - Tomografia computadorizada de alta resolução com múltiplos micronódulos peri-brônquicos e área de densificação em doente com sarcoidose pulmonar. (Retirado de: Criado, E. <i>et al.</i> , 2010).....	30
Figura 8 - Imagem ilustrativa de lesão maculo-papular em doente com sarcoidose cutânea.....	32
Figura 9 - Imagem ilustrativa de lesão de lúpus pérmio em doente com sarcoidose cutânea.	34
Figura 10 - a) Padrão reticular; b) padrão nódulo-reticular, c) opacidade alveolar focal, d) distorção arquitectural com presença de massas em estágio IV. (Retirado de Verschakelen, J.A. <i>et al.</i> , 2005) ..	46
Figura 11 - RMN com contraste de gadolínio em doente com neurosarcoidose a) antes do tratamento, b) depois do tratamento, sem massas residuais. (Retirado de Verschakelen, J.A. <i>et al.</i> , 2005).....	49
Figura 12 - Fluxograma resumo da aplicação dos fármacos na Sarcoidose.	67
Figura 13 - Esquema de abordagem terapêutica da sarcoidose pulmonar	71

SUMÁRIO

REVISÃO DA LITERATURA	9
1. DEFINIÇÃO.....	9
2. HISTÓRIA DA SARCOIDOSE.....	9
3. EPIDEMIOLOGIA.....	9
3.1. Incidência Geográfica e Sazonal.....	10
3.2. Incidência na Idade.....	10
3.3. Incidência na Raça.....	11
3.4. Incidência com Predisposição Genética.....	11
3.5. Incidência no Sexo.....	12
4. ETIOLOGIA.....	13
4.1. Factores Infecciosos	13
4.1.1. <i>Mycobacterium</i>	13
4.1.2. <i>Propionibacterium</i>	14
4.1.3. Vírus	15
4.1.4. Outros	15
4.2. Factores Ambientais e Ocupacionais	16
4.3. Relação com estilo de vida e Hábitos	17
4.4. Factores Genéticos.....	17
5. FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOGENIA.....	19
5.1. Formação do granuloma	19
5.1.1. Iniciação	19
5.1.2. Proliferação.....	20
5.1.3. Fase efectora	20
5.1.4. Resolução	21
6. HISTOLOGIA.....	23
7. QUADRO CLÍNICO.....	25
7.1. Envolvimento Pulmonar	26
7.2. Envolvimento Cutâneo	31
7.3. Envolvimento Ocular.....	34
7.4. Envolvimento Hepático, Esplénico e Gástrico	35
7.5. Envolvimento Cardíaco	36
7.6. Envolvimento Neurológico e Eixo Hipotálamo-Hipófise.....	37
7.7. Manifestações Ósseas, Musculares e Articulares	38

7.8.	Envolvimento Renal	39
7.9.	Manifestações Biológicas	39
8.	DIAGNÓSTICO.....	41
8.1.	Radiografia Torácica e Tomografia Computorizada (TC).....	42
8.2.	Broncofibroscopia e lavagem broncoalveolar.....	46
8.3.	Avaliação laboratorial.....	47
8.4.	Biópsia e análise histopatológica.....	48
8.5.	Outros	48
9.	TRATAMENTO.....	50
9.1.	Tratar ou Não Tratar?	50
9.2.	Opções Terapêuticas.....	52
9.2.1.	Corticoesteróides	52
9.2.1.1.	Sarcoidose Pulmonar	52
9.2.1.2.	Atingimento de outros órgãos.....	54
9.2.1.3.	Efeitos Adversos.....	55
9.2.1.4.	Monitorização do doente	55
9.2.2.	Agentes Citotóxicos.....	56
9.2.2.1.	Metotrexato.....	56
9.2.2.2.	Azatioprina	58
9.2.2.3.	Cloroquina e Hidroxicloroquina	60
9.2.2.4.	Micofenolato de Mofetil.....	61
9.2.2.5.	Ciclofosfamida.....	62
9.2.3.	Antagonistas TNF- α	63
9.2.3.1.	Infliximab	64
9.2.3.1.1.	Posologia	64
9.2.3.1.2.	Reacções adversas	65
9.2.3.1.3.	Contra-indicações	66
9.2.3.2.	Adalimumab, Certolizumab e Golimumab	67
9.2.3.3.	Pentoxifilina.....	68
9.2.3.4.	Etanercept	68
9.2.3.5.	Talidomida.....	69
9.2.3.6.	Minociclina.....	69
9.2.4.	Transplante Pulmonar	69
9.2.5.	Tratamento da Hipercalcémia/Hipercalcúria	69

9.3.	Guia de Esquema Terapêutica e Vigilância do Doente com Sarcoidose Pulmonar	70
10.	PROGNÓSTICO E EVOLUÇÃO	72
11.	CONCLUSÃO	73
12.	AGRADECIMENTOS	74
13.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

INTRODUÇÃO:

A sarcoidose é uma doença inflamatória sistémica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação de granulomas epitelióides não caseosos. Foi descrita inicialmente por Jonathan Hutchinson em 1869. As causas etiológicas e a razão da sua variabilidade fenotípica permanecem desconhecidas.^{1,2}

Na área da fisiopatologia compreendemos os mecanismos imunes inerentes à formação dos granulomas e conhecemos os factores genéticos mais susceptíveis a esses eventos. A base genética e hereditária foi demonstrada pela agregação familiar, pelas diferentes susceptibilidades raciais e pela incidência aumentada em gémeos monozigóticos.³⁻⁶

O pulmão está envolvido em 90-95% dos doentes, mas virtualmente qualquer órgão poderá ser afectado sendo mais prevalentes as localizações cutânea, cardíaca e neurológica.⁷⁻¹¹

O diagnóstico da sarcoidose tem sido facilitado pelo aparecimento de novas tecnologias imagiológicas. A terapêutica é um tema que permanece controverso desde os anos 60 até à actualidade. O tema da terapêutica da sarcoidose pode ser dividido em duas questões: “Quando?” e “Como?”. A limitação de estudos estatisticamente significativos suportam os corticosteróides como pilar do tratamento médico, apesar de todos os efeitos adversos inerentes. Os agentes biológicos foram um avanço importante na terapêutica da sarcoidose refractária à corticoterapia; porém, não substituem a corticoterapia na sua eficácia.

Este trabalho pretende realizar uma revisão teórica sobre a sarcoidose, com destaque para os principais pontos de controvérsia, etiologia, diagnóstico, tratamento e seguimento dos doentes.

Materiais e Métodos: Recolha de bibliografia através da base de dados digital PubMed, com os termos “Sarcoidosis”, “Epidemiologic Sarcoidosis”, “Pathologic Sarcoidosis”, “Diagnosis Sarcoidosis”, “Treatment Sarcoidosis”, “Follow-up Sarcoidosis”, nos idiomas Português, Inglês, Francês e Espanhol.

REVISÃO DA LITERATURA

1. DEFINIÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória sistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação de granulomas epitelióides não caseosos.

2. HISTÓRIA DA SARCOIDOSE

A primeira referência a esta patologia, feita por Jonathan Hutchinson em 1869, baseou-se na simples observação e descrição macroscópica de granulomas cutâneos não caseosos. Dez anos mais tarde, em 1889, Besnier descreveu o primeiro caso clínico de lúpus pérmio. Porém, foi apenas em 1899 que se deu o passo fulcral com a observação e descrição histológica dos granulomas epitelióides, a partir de uma biópsia cutânea. Boeck descreveu os granulomas como sendo um conjunto de células epitelióides com núcleos de grandes dimensões e algumas células gigantes, confinados ao tecido dermatológico.¹

Em 1914, Schaumann veio contrariar a ideia de uma patologia localizada apenas aos tecidos cutâneos e relatou o atingimento sistêmico da doença.

Em homenagem a esses autores, a sarcoidose ainda hoje pode também ser designada por doença de Besnier-Boeck-Schaumann.^{1,2}

3. EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia identifica e descreve a distribuição da doença tendo em conta os factores a ela inerentes. A sarcoidose é uma doença ubiqüitária com uma incidência variável de acordo com a idade, sexo, raça e origem geográfica.²

3.1. Incidência Geográfica e Sazonal

A incidência da sarcoidose é globalmente estimada em cerca de 16,5/100.000 nos homens e 19/100.000 nas mulheres.¹⁰ Apresenta maior incidência nos países desenvolvidos, por oposição aos países não-desenvolvidos.¹ A maior taxa de **incidência geográfica** a nível mundial pertence à Suécia com um valor de 64/100.000 habitantes. Os restantes países europeus apresentam taxas de incidência menores, nomeadamente o Reino Unido (20/100.000), França (10/100.000) e Alemanha (9/100.000).¹ Em Portugal e Espanha, a incidência da sarcoidose é baixa (1,4/100.000) à semelhança do Japão (1,4/100.000).^{1,9} Em Espanha, a sarcoidose foi a segunda causa de doença intersticial, tendo sido a primeira a fibrose pulmonar idiopática.

A sarcoidose tem tendência a desenvolver-se no fim do Inverno e princípio da Primavera. O período de latência entre a exposição aos agentes causais e a manifestação clínica dos sintomas assume-se que é na ordem de algumas semanas a alguns meses.⁹

3.2. Incidência na Idade

A sarcoidose pode afectar indivíduos de qualquer **idade** mas apresenta uma tendência preferencial nos adultos jovens da terceira e quarta décadas de vida, sendo rara na infância. No entanto, a Escandinávia e o Japão apresentam um pico de incidência bimodal no sexo feminino com atingimento da faixa etária dos 45 a 65 anos.^{1,9,10,11}

Crianças com idade inferior a 4 anos reportam uma incidência anual de 0,06/100.000, aumentando estes valores gradualmente com a idade até cerca de 1.02/100.000 aos 14-15 anos.^{9,11} As crianças têm demonstrado melhor prognóstico no decurso da doença, comparativamente com os adultos.

3.3. Incidência na Raça

Casos de sarcoidose foram descritos em todas as raças. No entanto, há variações da incidência entre certos grupos étnicos e raciais. Nos EUA, a incidência é maior na raça negra, enquanto na Europa a doença tem afectado principalmente os caucasianos.

Nos Estados Unidos da América foi realizado um estudo em que o objectivo seria de comparar as taxas de incidência da sarcoidose em diferentes **raças** humanas. Foi concluído que a incidência anual na raça negra (35/100.000) é três vezes superior comparativamente à raça caucasiana (10,9/100.000).^{2,9} Foi ainda observado que os indivíduos de raça negra tendem mais frequentemente a ter uma evolução mais aguda da doença, com uma taxa de mortalidade superior.^{1,2} Nesta raça, a doença tende a ser mais largamente disseminada, mostrando uma maior frequência de localizações oftalmológicas, cutâneas, hepáticas e linfáticas.¹⁰ A raça caucasiana apresenta geralmente formas assintomáticas da doença e de menor gravidade.

Nos pacientes Japoneses o envolvimento cardíaco e oftalmológico é o mais comum.

A diferença entre as várias raças é muitas vezes interpretada à luz de factores genéticos intrínsecos.

3.4. Incidência com Predisposição Genética

A sarcoidose é genericamente uma doença de incidência esporádica mas a sua agregação familiar encontra-se em cerca de 1,7 a 17% das situações. Verifica-se uma **predisposição genética** para desenvolver a doença, comprovada pela agregação familiar, pela diferente susceptibilidade e grau de gravidade entre diferentes raças e pelos estudos que mostram o aumento da incidência em gémeos monozigóticos, em comparação com os

dizigóticos.⁴ A sarcoidose com agregação familiar é mais frequente nos indivíduos afro-americanos (17%) que nos americanos de raça caucasiana.⁹

3.5. Incidência no Sexo

Em relação ao **sexo**, há uma ténue preferência pelas mulheres numa proporção de 1,2 mulheres para 1 homem.^{1,10} *A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS)* revelou que as mulheres são mais susceptíveis ao envolvimento neurológico e ocular e ao eritema nodoso, em comparação com os homens que mostraram mais frequentemente alterações no metabolismo do cálcio.⁹

4. ETIOLOGIA

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multi-sistémica de etiologia desconhecida. Inúmeros estudos têm sido realizados no sentido de desvendar os seus factores desencadeantes. Ao longo dos anos têm sido propostas múltiplas causas etiológicas para a sarcoidose, factores infecciosos e não infecciosos.

Existem actualmente algumas teorias/hipóteses que tentam explicar o desenvolvimento da doença. A primeira e mais cobiçada assenta na predisposição genética. Esta teoria é justificada pela agregação familiar que se tem vindo a verificar e pela incidência da doença em diferentes raças. Outras teorias fundamentam-se numa possível associação com agentes potenciadores da doença, nomeadamente microorganismos, metais, poeiras orgânicas e inorgânicas e auto-antígenos.¹

Actualmente, a ideia mais creditada é que o desenvolvimento da sarcoidose seja suscitado por agentes ambientais infecciosos ou não infecciosos que, por sua vez, potenciam uma cascata de fenómenos imunológicos e inflamatórios, em indivíduos geneticamente susceptíveis.¹

4.1. Factores Infecciosos

Vários agentes infecciosos têm sido implicados na etiologia da sarcoidose. Ao longo do último século têm sido desenvolvidos vários estudos com o intuito de isolar e identificar um agente causal microbiológico.

4.1.1. *Mycobacterium*

As suspeitas mais fortes têm recaído sobre as micobactérias, devido à similaridade histológica entre a tuberculose e a sarcoidose.

Com a adoção da técnica de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) tem-se demonstrado a presença de DNA ou RNA de *Mycobacterium* em biópsias de tecido com a patologia. Uma meta-análise realizada recentemente sugeriu que 26% dos tecidos biopsados suportam a evidência de DNA ou RNA de micobactérias.⁸ Estudos ainda mais recentes têm revelado DNA de *Mycobacterium tuberculosis* através da proteína mKatG (proteína peroxidase-catalase de *Mycobacterium tuberculosis*) em 38% das biópsias realizadas a tecidos patológicos.⁸ Estes resultados despertam a ideia de que o *Mycobacterium tuberculosis* poderá desempenhar um papel importante na etiologia da sarcoidose. Porém, não foi ainda possível isolar ou cultivar o gérmen a partir de tecido biopsado e este é um passo imprescindível para que se considere válida a etiologia sugerida. Segundo o postulado de Henle-Koch, um microorganismo só pode ser considerado factor etiológico de uma determinada patologia se for possível isolá-lo do tecido patológico e proceder à sua cultura e reprodução em meio apropriado.⁹ Outra contradição para assinalar as Micobactérias como causa etiológica única da sarcoidose assenta na falta de concordância de resultados, uma vez que nem todos os tecidos patológicos biopsados demonstram a presença de ácido nucleico ou antigénios das micobactérias; por outro lado, mantém-se a suspeita de que as micobactérias desempenhem um papel importante na etiopatogenia da sarcoidose.

4.1.2. *Propionibacterium*

O *Propionibacterium acnes*, uma bactéria comensal predominante da flora do tecido cutâneo, é outro organismo que tem sido implicado na sarcoidose. Este microorganismo tem suscitado alguma curiosidade devido à sua capacidade de induzir reacções granulomatosas em estudos experimentais. O *Propionibacterium acnes* foi já identificado e isolado de mais de 78% de amostras de tecido patogénico, tendo sido ainda demonstrado, em mais de 40% das

amostras, uma resposta imunológica de anticorpos às proteínas desta bactéria, em comparação com os 5% nos tecidos controlo.⁸

No entanto, este microorganismo é passível de ser isolado em tecidos saudáveis, numa proporção superior a 57%.⁸ Surge o dilema sobre até que ponto o *Propionibacterium acnes* poderá estar envolvido na etiopatogenia da sarcoidose ao interagir com outros factores de modo a criar uma resposta inflamatória.

4.1.3. Vírus

A infecção viral também já tem sido proposta, com base nos mais variados vírus, mas com maior persistência nos vírus herpes. Esta ideia tem fundamento no facto de serem isolados e identificados vários anticorpos virais na constituição dos granulomas da sarcoidose. No entanto, estes anticorpos estão presentes numa grande proporção da população em geral. Outra grande limitação está no facto de não estar comprovado que os vírus sejam capazes de potenciar as reacções inflamatórias granulomatosas típicas da sarcoidose.

4.1.4. Outros

Outros **agentes infecciosos** têm sido implicados na sarcoidose, nomeadamente *Chlamydothylax, pneumoniae, Borrelia burgdorferi, Rickettsia helvética, Rhodococcus equi*, espécies de *Nocardia, Corynebacterium*, espiroquetas e, finalmente, *Pneumocystis jiroveci*.^{1,9} No entanto, nenhum destes agentes pode ser considerado agente etiológico uma vez que não respeita o postulado de Henle-Koch.

Apesar dos vários marcos que contrariam a teoria da etiologia infecciosa da sarcoidose, existe evidência de que a sarcoidose é uma doença possível de ser transmissível. Por exemplo, o transplante de medula óssea de pacientes com sarcoidose tem resultado em inflamações granulomatosas nos receptores.⁸ O transplante pulmonar de dador com sarcoidose

incitou também o desenvolvimento da doença no indivíduo receptor.⁹ A doação de macrófagos foi implicada na origem de inflamações granulomatosas no aloenxerto de um coração transplantado, cujo receptor desenvolveu subsequentemente sarcoidose cardíaca.⁸ Estudos realizados em animais aos quais foi inoculado tecido patológico determinou o desenvolvimento de granulomas *sarcoidose-like*.⁹

Estes estudos não provam a existência de uma infecção activa como origem da sarcoidose, mas levam a sugerir que o agente etiológico da sarcoidose poderá ser um antigénio que active o sistema imunitário potenciando uma reacção inflamatória granulomatosa.

Apesar dos grandes esforços da ciência para implicar um agente microbiológico na origem da sarcoidose, não há ainda evidências que suportem essa teoria.

4.2. Factores Ambientais e Ocupacionais

Porque a sarcoidose envolve muito frequentemente os pulmões, olhos e pele, os estudos em causas ambientais têm-se centrado na exposição a antigénios aéreos.¹¹ Nos primeiros estudos realizados tentou-se relacionar a sarcoidose com factores rurais como a emissão de fumos de queimadas ou a exposição a tóxicos.¹¹ Mais recentemente, as pesquisas focam-se na exposição a insecticidas, partículas inorgânicas, solventes e poluentes ambientais.

Um acontecimento de interesse a descrever é o ano que se seguiu ao desastre do *World Trade Center* em 2001, em que os bombeiros de Nova Iorque implicados no evento desenvolveram sarcoidose numa taxa significativamente mais alta que o normal.^{8,11} Este acontecimento suscita a hipótese da existência de uma relação entre a sarcoidose e partículas aerossolizadas, uma vez que os bombeiros foram expostos a um ambiente fortemente poluído e contaminado com partículas inorgânicas e orgânicas.

Outra hipótese etiológica fundamenta-se numa possível desregulação da resposta imune devido à inalação e contacto com nanopartículas (<1µm) orgânicas ou inorgânicas, impossíveis de detectar até ao momento devido às suas reduzidas dimensões.

Foi demonstrada uma associação positiva entre a sarcoidose e ocupações profissionais expostas a metais, especialmente o berílio, em ambientes húmidos e com odores inaláveis, sendo já conhecida a influência do berílio na formação de granulomas inflamatórios pulmonares histologicamente idênticos aos observados na sarcoidose.

4.3. Relação com estilo de vida e Hábitos

Associações entre a sarcoidose e o estilo de vida tem sido alvo de atenção por meio de vários estudos caso-controlo, mas sem sucesso.

O estrato sócio-económico é um factor que poderá ser relacionado com o desenvolvimento da sarcoidose, mas apenas no sentido em que dificuldades financeiras dificultam o acesso a cuidados de saúde.

4.4. Factores Genéticos

A ideia de agregação familiar da sarcoidose foi reportada pela primeira vez em 1923, em duas irmãs afectadas.¹¹

Múltiplas pesquisas têm sido focadas no estudo de famílias, associando outros factores de agregação como o sexo, raça, grau de parentesco, concordância em gémeos monozigóticos. Os estudos iniciais demonstraram uma maior taxa de incidência da doença na raça negra comparativamente à raça caucasiana.

Entre novembro de 1996 e junho de 1999 o estudo caso-controlo “*A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis*” (ACCESS) foi levado a cabo nos EUA por 10 centros médicos e um centro coordenador. Este estudo explorou características clínicas da sarcoidose

quanto às possibilidades etiológicas e comparou casos e controlos em relação a diversas exposições. O ACCESS investigou também o risco apresentado em função do grau de parentesco. Foram estudados 10.862 familiares de primeiro grau e 17.047 familiares de segundo grau de parentesco. Os indivíduos foram ainda separados por raça, sexo, idade e área de residência. Concluiu-se que o risco de desenvolver sarcoidose, sendo um familiar de primeiro ou segundo grau portador da doença, é cinco vezes superior, comparativamente a não familiares.^{9,11}

Estudos recentes, com recurso a técnicas de biologia molecular, determinaram a associação entre o complexo MHC de classe II, especificamente com HLA-DR, com a susceptibilidade para a doença e o prognóstico, mais que o complexo MHC classe I.⁹

Os diferentes alelos que constituem a classe II do complexo MHC têm sido implicados de formas e prevalências diferentes na doença, dependendo da raça do indivíduo. HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR8 e HLA-DR9 têm sido considerados potenciadores da doença nos indivíduos Japoneses; porém, contraditoriamente, HLA-DR9 parece conferir protecção ao povo Escandinavo. Na população Germânica, o alelo HLA-DR5 está associado a uma evolução crónica da doença e o alelo HLA-DR3 a uma progressão aguda.⁹ Da mesma forma, os alelos HLA-DR14 e HLA-DR15 estão associados a uma progressão crónica da doença no povo Escandinavo e a forma HLA-DR17 parece conferir protecção para o desenvolvimento da sarcoidose nesta população.⁹

Estas observações permitem-nos concluir que é a variabilidade genética que leva a diferentes respostas imunológicas perante um estímulo etiológico, influenciando a susceptibilidade ao desenvolvimento da sarcoidose, assim como o curso da doença, grau de manifestações e o próprio prognóstico, em combinação com factores geográficos e raciais.

5. FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOGENIA

O desenvolvimento e acumulação de granulomas é o marco fisiopatológico que caracteriza a sarcoidose. Apesar de etiologia ainda desconhecida, alimenta-se a ideia de que os granulomas surgem para confinar o antigénio inicial, restringir a inflamação e proteger o tecido saudável envolvente. Ao exame histopatológico é possível observar a formação de granulomas que podem atingir, de forma sistémica, qualquer órgão do organismo.

Na formação do granuloma entram várias células imunológicas com diferentes acções, que vão potenciar uma cascata de respostas imunológicas com consequente aglomeração e concentração de histiócitos, organizados concentricamente.¹ Os granulomas são vulgarmente uniformes no seu tamanho e forma.

5.1. Formação do granuloma

A formação do granuloma pode ser dividida em quatro passos fulcrais: iniciação, fase de proliferação, fase efectora e fase de resolução.^{1,2}

5.1.1. Iniciação

Existe um antigénio, etiologicamente desconhecido até à data, que recruta monócitos do sangue para os tecidos. No tecido, os monócitos diferenciam-se em macrófagos residentes a que se atribui o nome de histiócitos. Os antigénios são então fagocitados pelos macrófagos e processados (**figura 1**). Os péptidos resultantes são apresentados aos linfócitos T CD4 através do complexo major de histocompatibilidade HLA classe II.^{2,13} Potencia-se assim a activação dos linfócitos T CD4. A co-estimulação de moléculas CD80, CD83, CD86 e HLA-DR representa um papel importante para a interface antigénio-célula T e para o processo de activação dos linfócitos T CD4.²

5.1.2. Proliferação

Os linfócitos T CD4 vão ser responsáveis pela amplificação do processo, através da libertação de mediadores químicos, nomeadamente citocinas pró-inflamatórias: interleucina 2 (IL-2), interferão- γ (INF- γ), factor de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15) e a interleucina 18 (IL-18).^{2,4}

A IL-12 estimula a diferenciação dos linfócitos T CD4+ residentes em linfócitos T *helper* 1 (Th1) e promove a libertação de interferon- γ (IFN- γ). Os linfócitos Th1 secretam interleucina 2 (IL-2) e IFN- γ que além de estimular a diferenciação de mais linfócitos Th1 e a libertação de mais IL-2 e IFN- γ , potenciam o processo de recrutamento e migração dos monócitos do sangue periférico para o órgão afectado. Quando diferenciados em macrófagos produzem factor de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1), ambos com capacidade de promover a formação de granulomas (**figura 1**). A IL-1 estimula os macrófagos a produzirem interleucina 8 (IL-8) e é também um factor estimulador de colónias para granulócitos (GM-CSF).²

Como resultado, a concentração de linfócitos T CD4+ no líquido de lavagem broncoalveolar aumenta. A relação CD4+/CD8+ torna-se um importante marcador clínico da doença.⁵

5.1.3. Fase efectora

Toda esta cascata favorece a formação do granuloma propriamente dito.^{1,2} Os granulomas são estruturas dinâmicas. A periferia do granuloma é uma área de trânsito onde continuamente são recrutados monócitos. Estes monócitos penetram no folículo até atingirem a zona central, uma vez mais se diferenciam em células epitelióides e contribuem para a cascata imunológica já descrita.¹³

Os granulomas da sarcoidose são geralmente uniformes na forma e tamanho. Os granulomas são formados para confinar o agente agressor e promover uma inflamação restrita de modo a eliminar o antígeno e a proteger o tecido adjacente.

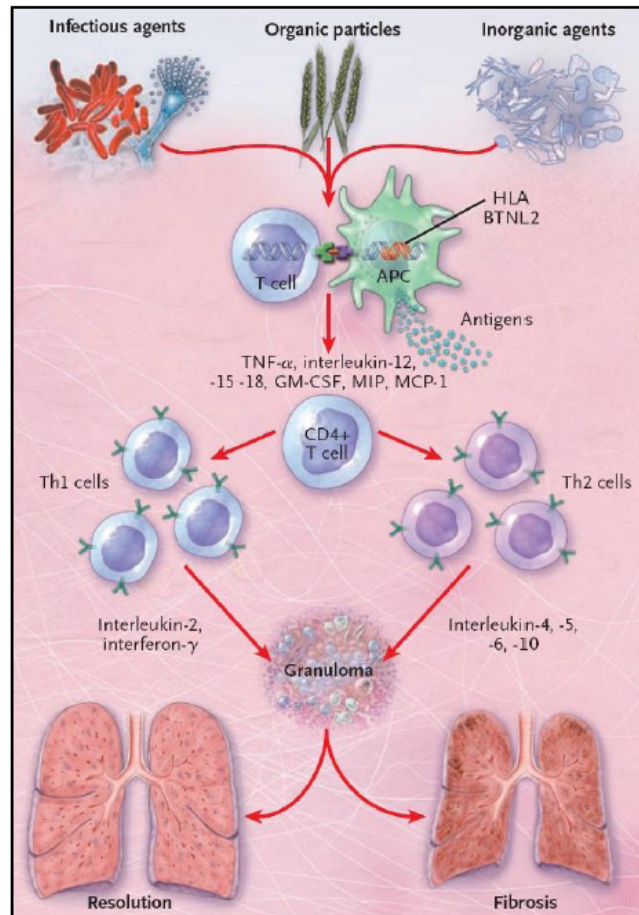


Figura 1 - Esquema ilustrativo da imunopatogênese da sarcoidose.

(Retirado de: Lannuzzi C. Michael *et al.*, 2007)

5.1.4. Resolução

Os granulomas da sarcoidose podem persistir por meses ou anos, mas geralmente apresentam resolução espontânea, por vezes deixando uma pequena cicatriz fibrótica.¹³ Com o decorrer do processo podem ocorrer mudanças na resposta imune de secreção de citocinas de ativação de Th1 (IL-2 e INF- α) para outro perfil de secreção de citocinas Th2 (IL-4, IL-5,

IL-6, IL-10), com consequente estimulação da fibrogénese do órgão afectado (**figura 1**).¹ Apesar de, na sua grande maioria, os granulomas se resolverem com poucas consequências, a fibrose pulmonar pode ocorrer em 20 a 25% dos pacientes com sarcoidose.¹¹

A fisiopatologia da fibrose pulmonar na sarcoidose é ainda incerta mas suspeita-se da intervenção de metaloproteinases, nomeadamente a 8 e 9. Estas metaloproteinases têm sido isoladas no líquido de lavagem broncoalveolar de doentes com sarcoidose evoluída para fibrose pulmonar. Ao mesmo tempo, e contraditoriamente, não tem sido detectado o aumento tecidual dos níveis de inibidores de metaloproteinases como seria de esperar.¹¹

Outro factor envolvido é a produção de fibronectina pelos macrófagos activados e CCL18, criando um *feedback* positivo para o crescimento de fibroblastos e propiciando a instalação de fibrose pulmonar.¹¹

Pensa-se que o antigénio precipitante da sarcoidose seja de degradação lenta, justificando a cronicidade do granuloma.¹

Além da cadeia dos processos imunes descritos, na sarcoidose é também possível observar um estado de hiperglobulinémia. As imunoglobulinas activadas são várias, nomeadamente anticorpos contra agentes infecciosos e anticorpos IgM anti-linfócitos T. No entanto, não está comprovado qualquer papel dessas imunoglobulinas no processo fisiopatológico dos granulomas, supondo-se que eles resultem da estimulação policlonal de células B a partir dos mediadores químicos libertados pelos linfócitos T activados.

6. HISTOLOGIA

O granuloma típico da sarcoidose é uma estrutura anatómica constituída concentricamente por células epitelióides (histiócitos) de citoplasma eosinofílico e núcleo vesiculoso, que se fundem para formar células gigantes multinucleadas (**figura 2**).^{1,8} O cerne do granuloma contém ainda linfócitos T CD4 *helper* tipo 1. Periféricamente, verifica-se uma ténue concentração de linfócitos T CD8, linfócitos B e fibroblastos e fibras de reticulina.^{1,2}

Para além das fibras de reticulina, os granulomas podem também ser envolvidos por fibras de colagénio e por células de Langhans, dispostas em forma de ferradura. No interior das células de Langhans podem ser visualizados corpúsculos asteróides, que são fibras de colagénio de aspecto estrelado, e corpos de Shaumann (lisossomas calcificados).¹

A proteína amilóide A tem sido alvo de pesquisa dada a suspeita de desempenhar algum papel no processo de resposta imune inata na sarcoidose crónica.²

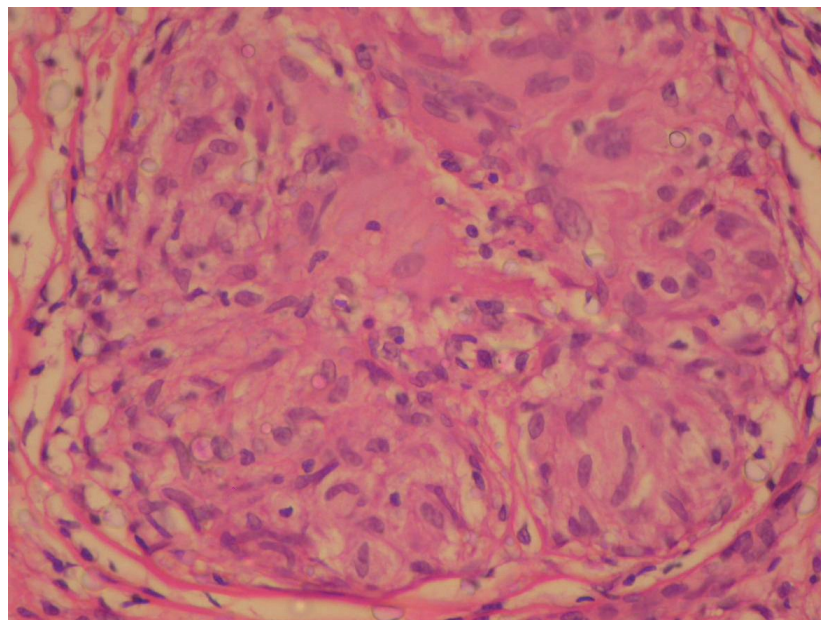


Figura 2 - Imagem microscópica de tecido granulomatoso de sarcoidose. (HE,400x)

(Retirado de: Dalton, P.E.C. *et al.*, 2007)

A microestrutura do tecido é assim alterada com a presença dos granulomas.

Por oposição aos granulomas tuberculosos, não é observada necrose caseosa nos granulomas da sarcoidose.

Tem sido detectada uma diminuída concentração de linfócitos *natural killer* (NK) no sangue, porém não há ainda consenso da sua acumulação histológica nas lesões granulomatosas. Os linfócitos NK foram já descritos em granulomas situados nos gânglios linfáticos mas, contraditoriamente, não foram detectados em granuloma cutâneos.¹¹ O papel dos linfócitos NK na sarcoidose não está ainda devidamente esclarecido.

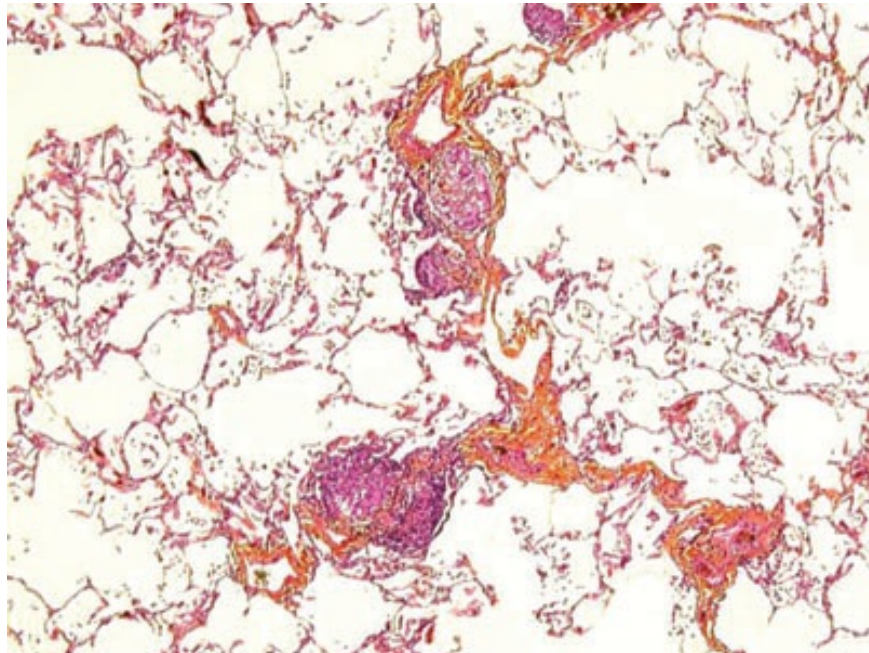


Figura 3 - Tecido granulomatoso não caseoso envolvente de septo interlobular em doente com sarcoidose pulmonar. (Retirado de: Nunes, H. *et al.*, 2004)

Com a formação dos granulomas a arquitectura local sofre mudanças (**figura 3**). A disfunção dos órgãos na sarcoidose resulta da acumulação de células inflamatórias com consequente distorção da arquitectura do tecido. A doença só se manifesta clinicamente em órgãos cuja função está alterada, como os pulmões e os olhos, ou em órgãos onde ela é observada facilmente (pele ou os gânglios linfáticos hilares, nas radiografias).¹¹

7. QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica da sarcoidose está dependente, entre outros, de factores epidemiológicos como a idade, o sexo e a raça.^{10,11,13} A clínica assintomática, a presença de eritema nodoso ou a hipercalcémia são mais frequentes em doentes oriundos da Europa. Um quadro sintomático e multissistémico é mais frequente em indivíduos Afro-Americanos.¹⁰

A duração da doença, o grau de actividade e a sua localização são também factores condicionantes do quadro clínico de cada paciente.¹⁰ A doença pode apresentar uma clínica assintomática, uma clínica sintomática inespecífica com factores constitucionais ou pode apresentar-se sintomática de acordo com os órgãos afectados.¹² 30 a 50% dos doentes são assintomáticos e diagnosticados acidentalmente por radiografia torácica de rotina.¹² Outros 30% apresentam um quadro sintomático não específico com sintomas de febre, fadiga, perda de peso, sendo esta situação mais frequente na raça negra e indiana.¹² Apenas 15,3% dos casos são diagnosticados a partir de um exame físico numa primeira consulta ao médico.²

A sarcoidose pode ainda manifestar-se de forma aguda, sub-aguda ou crónica. A sarcoidose aguda é muito mais comum na raça caucasiana em comparação com a raça negra e está associada a um melhor prognóstico com remissão em 2 anos, na maioria dos casos.¹² A forma aguda da sarcoidose está frequentemente associada à síndrome de Löfgren que se caracteriza por linfadenopatia hilar bilateral, artrite dos tornozelos, eritema nodoso, febre, mialgias e perda de peso. Esta é uma forma benigna da doença, com resolução espontânea em 90% dos casos.

A forma crónica da doença apresenta-se de forma insidiosa no tempo e o quadro clínico em concordância com o órgão envolvido. Esta forma atinge cerca de 10 a 30% dos casos. Em dois terços destes pacientes ocorre remissão espontânea.

A sarcoidose teoricamente pode envolver qualquer órgão ou sistema, mas tem-se verificado que em 90% dos casos apresenta envolvimento intra-torácico.¹¹ A manifestação

torácica mais comum são as adenopatias hilares bilaterais.² A raça negra apresenta maior taxa de envolvimento pulmonar, com pior prognóstico e recorrências mais frequentes.¹²

De forma geral, as principais manifestações da sarcoidose resultam do envolvimento pulmonar com sintomas respiratórios de tosse seca persistente, dispneia e desconforto torácico em 30% dos casos, envolvimento da pele, olhos, gânglios linfáticos e, mais raramente, do tecido cardíaco e neurológico.

7.1. Envolvimento Pulmonar

O envolvimento pulmonar ocorre em mais de 90% dos doentes com sarcoidose. Nem sempre existe tradução clínica do envolvimento intra-torácico. A sarcoidose pulmonar é uma doença intersticial, cujo processo inflamatório envolve os alvéolos, pequenos brônquios e pequenos vasos sanguíneos. As queixas respiratórias podem ser pobres, não sendo raro o seu diagnóstico por meio de um achado radiológico em pacientes assintomáticos. Quando há tradução clínica, os sintomas respiratórios mais frequentes são a dispneia, a tosse seca persistente, o desconforto torácico e a pieira.¹¹ Pode ainda existir uma dor torácica como equivalente da angina cardíaca.

A auscultação pulmonar é na maioria das situações pobre, podendo nenhuma anomalia ser audível. Em casos agudos e subagudos, a auscultação pulmonar poderá revelar crepitações finas. Sibilância pulmonar e broncoespasmo podem surgir como consequência do estreitamento brônquico secundário ao crescimento de granulomas a nível submucoso. Atelectasias brônquicas podem surgir na sarcoidose endobrônquica ou por processos de compressão extrínseca.

O estudo da função pulmonar constitui parte dos parâmetros de investigação e avaliação da sarcoidose pulmonar. Em cerca de 65% dos doentes com sarcoidose pulmonar os testes de função pulmonar traduzem tipicamente uma diminuição dos volumes pulmonares e

da capacidade de difusão dos gases. A espirometria indica frequentemente uma disfunção ventilatória restritiva, com diminuição da capacidade vital forçada (FVC) e do volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁).^{10,11} Pelo menos 50% dos doentes com sarcoidose pulmonar apresentam também uma disfunção ventilatória obstrutiva. A disfunção ventilatória obstrutiva está frequentemente associada a um pior prognóstico da doença, com maior morbidade e maior expressão clínica da patologia pulmonar.^{10,13} Cerca de 80% dos pacientes com anomalias na espirometria sofrem remissão espontânea ao longo de dois anos. Hiperreactividade brônquica está presente em 5% a 83% dos pacientes.

O quadro radiológico pulmonar permite-nos detectar a doença pulmonar, que pode ter uma apresentação variada. Com o recurso à radiografia pulmonar é possível visualizar o envolvimento granulomatoso, sendo que o mais comum é a presença de adenopatias hilares bilaterais simétricas. Mais raramente, numa frequência de 3% a 5%, estas adenopatias são hilares unilaterais e, em casos excepcionais, têm localização mediastínica sem envolvimento dos gânglios linfáticos hilares. Esta última situação deve deixar em aberto outras hipóteses de diagnóstico.² A infiltração pulmonar, quando presente, é geralmente bilateral, simétrica e difusa com predominância na região pulmonar central e lobos superiores. O padrão de infiltração é tipicamente micronodular (opacidades punctiformes difusas) ou reticulo-micronodular, com localização preferencial nos espaços peri-brônquicos, sub-pleurais e septais peri-lobulares.^{10,13}

O quadro radiológico pulmonar é classificado em cinco estádios (**tabela 1**). Esta classificação, desenvolvida por Siltzbach, surgiu há mais de quarenta anos e ainda hoje é largamente utilizada pelo seu grande valor prognóstico.⁷

Tabela 1 - Estadiamento da sarcoidose pulmonar com base no quadro radiológico.

Classificação do Quadro Radiológico da Sarcoidose			Taxa de remissão espontânea
Estádio 0	Normal	5% - 10%	–
Estádio I	Adenopatia hilar bilateral ou paratraqueal	50%	55% - 90%
Estádio II	Adenopatia hilar bilateral + infiltrado pulmonar	25% - 30%	40% -70%
Estádio III	Infiltrado pulmonar sem adenopatia	10% - 12%	10% - 20%
Estádio IV	Fibrose pulmonar	5%	0% - 5%

Fonte: Criado, E *et al.*, 2010

Os estádios radiológicos da sarcoidose foram estabelecidos com base na presença de adenopatias hilares mediastínicas e pela presença ou não de infiltração pulmonar, com ou sem fibrose. O estágio 0 define a normalidade da anatomia pulmonar e está presente em 5%-10% das situações de sarcoidose; o estágio I corresponde a adenopatias hilares bilaterais ou paratraqueais, sem infiltração pulmonar (**figura 4**), estando presente na maioria dos pacientes com sarcoidose, cerca de 50%; o estágio II corresponde a adenopatias hilares bilaterais associadas a infiltrados pulmonares (**figura 5**), presente em 25% a 30% dos pacientes; estágio III caracteriza-se por infiltrados pulmonares sem adenopatias, presente em 10% a 12% dos pacientes, e o estágio IV determina fibrose pulmonar, presente em 5% dos casos (**figura 6**).^{1,7,11,12} Os estágios não são obrigatoriamente cronológicos ou evolutivos e não estabelecem necessariamente uma correlação directa com a função pulmonar.

Pacientes nos estádios I e II podem não apresentar clínica sintomatológica, enquanto os estádios III e IV são geralmente caracterizados clinicamente por um quadro de dispneia e perda de função pulmonar.¹²

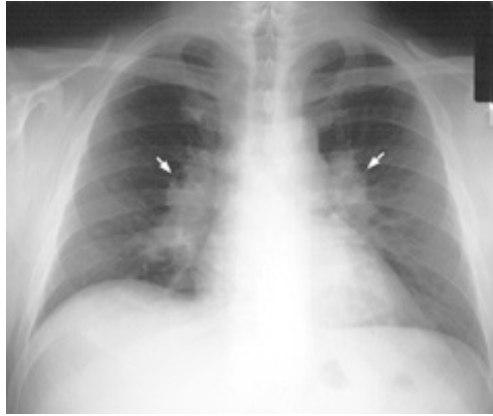


Figura 4 - Radiografia torácica pósterio-anterior de paciente com sarcoidose pulmonar no estágio I.
(Retirado de: Wu JJ. *et al.*, 2004)



Figura 5 - Radiografia torácica pósterio-anterior de paciente com sarcoidose pulmonar no estágio III.
(Retirado de: Wu JJ. *et al.*, 2004)



Figura 6 - Radiografia torácica pósterio-anterior de paciente com sarcoidose pulmonar no estágio IV.
(Retirado de: Wu JJ. *et al.*, 2004)

A remissão espontânea pode ser esperada em 55% a 90% dos pacientes no estágio I da doença, 40% a 70% no estágio II, 10% a 20% no estágio III e apenas em 0% a 5% nos pacientes com estágio IV da doença.¹² Apesar da maioria dos pacientes sofrer uma remissão espontânea ou manter o seu estágio de classificação radiológica, cerca de um quarto dos pacientes com a doença culminam em fibrose pulmonar.^{7,12}

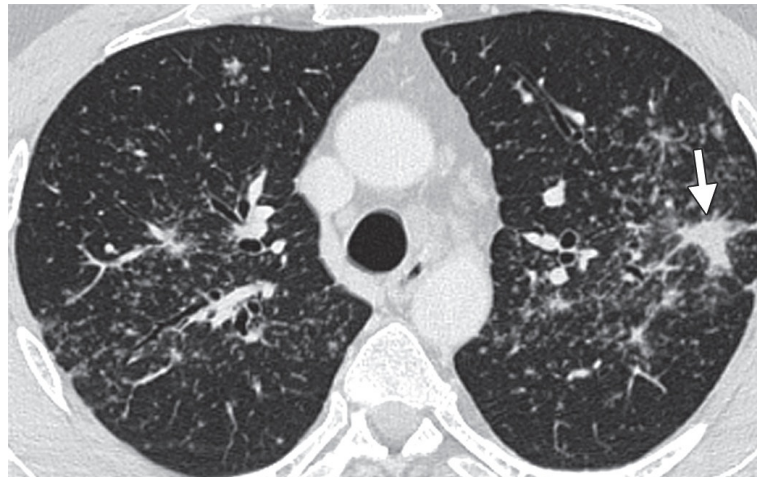


Figura 7 - Tomografia computadorizada de alta resolução com múltiplos micronódulos peri-brônquicos e área de densificação em doente com sarcoidose pulmonar. (Retirado de: Criado, E. *et al.*, 2010)

Mais recentemente foi introduzida a tomografia computadorizada (TC) nomeadamente a de alta resolução (HR-TC) que permite uma detecção com maior sensibilidade de linfadenopatias e da existência de infiltração pulmonar em comparação com a radiografia (**figura 7**). Porém, o valor prognóstico dos achados da HR-TC não tem sido alvo de estudos tão extensos e conclusivos quanto a radiografia. Mas nem sempre a HR-CT é dispensável, há situações em que se revela uma ajuda preciosa. A HR-CT tem-se mostrado particularmente útil na distinção entre um processo inflamatório activo reversível e um processo fibrótico irreversível, particularmente nos estádios II e III da doença pulmonar. Outra vantagem que justifica o recurso à HR-CT é nos casos duvidosos, em que o doente apresenta manifestações

clínicas atípicas ou achados radiológicos atípicos. Nestas situações, o uso de HR-CT pode revelar-se útil para estabelecer um diagnóstico definitivo.

A hipertensão pulmonar (HTP) é uma complicação da sarcoidose relativamente frequente (5-15%) em estádios avançados da doença. Esta complicação tem sido estudada ao longo dos anos e encontra-se bem descrita. Vários estudos têm demonstrado um aumento da pressão da artéria pulmonar em 6 a 23% dos pacientes com sarcoidose pulmonar.^{6,11} Existem vários factores a sustentar a evolução da HTP incluindo doença pulmonar intersticial, doença vascular pulmonar, veno-oclusão vascular, compressão arterial por adenopatias pulmonares e disfunções diastólicas ventriculares esquerda.⁶ Esta complicação responde, nalguns casos, à terapêutica. O prognóstico de doentes que padecem desta complicação não está ainda esclarecido.

7.2. Envolvimento Cutâneo

Em cerca de 25% a 35% dos casos de sarcoidose verifica-se envolvimento cutâneo, com surgimento preferencial nas fases iniciais da doença. Estas lesões cutâneas possibilitam o diagnóstico precoce pela facilidade de realização de biópsia e sua análise anátomo-patológica.

Macroscopicamente, existe uma grande variabilidade de lesões, nomeadamente máculo-papulares, nódulos e placas, que podem surgir de forma isolada e única ou serem múltiplas. Apesar de assintomáticas e de não constituírem uma ameaça de vida, estas lesões cutâneas podem ser emocionalmente desgastantes pela distorção estética a que estão associadas.

As lesões cutâneas da sarcoidose podem ser classificadas em específicas e não específicas. As lesões específicas são formadas por granulomas, enquanto as não específicas correspondem a processos cutâneos reactivos. Lesões específicas são ainda sub-divididas de

acordo com a sua aparência macroscópica: máculas, pápulas, nódulos cutâneos e subcutâneos, placas e lúpus pérnio.

As lesões máculo-papulares são as mais frequentes da sarcoidose, classicamente apresentam uma cor vermelho-acastanhado e medem menos de 1cm de diâmetro (**figura 8**).^{1,14} Podem tornar-se confluentes originando grandes áreas de infiltração cutânea. São encontradas na face, lábios, pescoço, extremidades dos membros e, mais raramente, na cavidade oral.^{1,11,12,14} Em pacientes afro-americanos estas lesões provocam áreas de despigmentação, cicatrizes e “picotado” cutâneo.¹¹ Com o tratamento as lesões podem desaparecer. A análise anátomo-patológica revela granulomas não caseosos, permitindo o diagnóstico.



Figura 8 - Imagem ilustrativa de lesão maculo-papular em doente com sarcoidose cutânea.

(Retirado de: English III, J.C *et al.*, 2001)

As lesões nodulares são mais comumente observadas nas extremidades dos membros, podendo também ser encontradas na face. Estes nódulos localizados no panículo adiposo, são denominados de Darier-Roussi, em homenagem ao médico de igual nome que se dedicou ao estudo destas lesões.¹ Os nódulos de Darier-Roussi estão vulgarmente associados a uma forma sistémica da sarcoidose, estando associados a doença pulmonar, hepática e

esplénica concomitante.¹⁴ Estas lesões são bastante dolorosas, firmes aos tecidos adjacentes e possuem dimensões na ordem de 0,5cm a 2cm. O número é variável, podendo ser de 1 a 100 nódulos.^{1,14}

As placas são lesões ovais de cor vermelho-acastanhado com relevo de elevação e duras à palpação e que estão geralmente associadas a casos de sarcoidose crónica. As localizações mais frequentes são a face, o couro cabeludo, os ombros, braços e as nádegas. Placas anulares no couro cabeludo e testa podem dar origem a zonas de alopecia cicatricial verdadeiras, com ausência de fibras elásticas.^{1,11,14}

A infiltração de cicatrizes ou tatuagens por granulomas epitelióides pode ocorrer como manifestação inicial da sarcoidose ou associada a doença sistémica pré-existente.¹ A fisiopatologia da infiltração de cicatrizes é ainda desconhecida.¹⁴

O eritema nodoso ocorre em cerca de 10% dos pacientes com sarcoidose apesar de não ser específico desta, uma vez que não se encontram os granulomas específicos. A biópsia cutânea revela uma paniculite inespecífica que não permite fazer um diagnóstico da sarcoidose.^{1,2,11,12,14} Está frequentemente associado a adenopatia hilar bilateral, uveíte, poliartrite migratória e febre (síndrome de Löfgren).

O Lúpus pérnio é a lesão cutânea mais característica da sarcoidose. É mais comum em mulheres do que em homens e de maior incidência na raça negra.^{1,14} Consiste em placas de consistência dura, de coloração violácea, com crescimento indolente e de localização centro-facial (nariz, bochechas, lábios e orelhas) com descoloração destas zonas, edema, erosão da cartilagem e osso, e desconfiguração franca da face (**figura 9**).^{11,12,14} São lesões de difícil controlo, mesmo com a instituição de tratamento. Está associado a sarcoidose crónica com envolvimento pulmonar e extra-pulmonar.



Figura 9 - Imagem ilustrativa de lesão de lúpus pérnio em doente com sarcoidose cutânea.

(Retirado de: English III, J.C *et al.*, 2001)

Outras formas menos frequentes de envolvimento cutâneo são lesões ulceradas, ulcero-atróficas, calcificações e alterações ungueais como o baqueteamento digital (condicionado pela fibrose pulmonar geralmente associada).

De modo geral, estas lesões não têm valor prognóstico para a doença e não representam qualquer correlação com um eventual envolvimento sistémico. A exceção à regra está no eritema nodoso, o qual se tem vindo a associar a um bom prognóstico da sarcoidose, com uma frequente resolução espontânea da doença.^{1,14} No entanto, podem ser um importante factor de alerta para casos de re-activação da doença em doentes com sarcoidose quiescente.

7.3. Envolvimento Ocular

A frequência das manifestações oculares é variável na raça, idade e localização geográfica. No Japão cerca de 70% dos doentes apresentam envolvimento ocular; nos Estados Unidos da América a incidência baixa para os 25%-30%. As mulheres têm apresentado maior afecção ocular em comparação com os homens e a raça negra mais que a caucasiana.

Qualquer componente do globo ocular pode ser envolvido. A presença de doença ocular pode preceder a doença sistémica e o próprio diagnóstico de sarcoidose. A uveíte anterior é a manifestação predominante ocorrendo em 65% dos doentes com envolvimento oftalmológico. A forma crónica é mais frequente que a aguda e clinicamente é caracterizada por sintomas insidiosos com fotofobia, lacrimejo e visão turva, que culmina no glaucoma e perda de visão. O envolvimento do segmento posterior do globo ocular ocorre em 30% dos doentes com envolvimento oftalmológico (acompanhado frequentemente por envolvimento neurológico concomitante). Em apenas 10 a 15% dos casos se observa envolvimento dos segmentos anterior e posterior concomitantemente.^{1,2,11}

O envolvimento ocular da sarcoidose é causa de cegueira, pelo que todos os doentes devem ser examinados oftalmologicamente, independentemente de ser sintomáticos ou não.

Outras lesões oculares possíveis são os nódulos conjuntivais, placas escleróticas, lesão da glândula lacrimal e irite. Estas lesões correspondem, uma vez mais, a granulomas epitelióides ao exame histopatológico.

7.4. Envolvimento Hepático, Esplénico e Gástrico

Este tipo de envolvimento é mais comum na raça negra que na raça caucasiana. O envolvimento hepático e esplénico está presente em 50 a 80% dos doentes na altura da autópsia. No entanto, os granulomas hepáticos estão vulgarmente associados a quadros assintomáticos. Só em 20% das situações se observam quadros sintomáticos. Esta clínica é justificada pelo envolvimento clássico das regiões hepáticas peri-portais que dão origem a síndromes colestáticas obstrutivos com prurido, icterícia, falência hepática e hipertensão portal.^{1,10-14}

Cerca de 60% dos doentes apresentam sintomatologia constitucional (febre, suores nocturnos, anorexia e perda de peso).

A avaliação da função hepática com base na determinação de fosfatase alcalina e das aminotransferases revela alterações em apenas 10% dos casos. Na imagiologia, apenas 5% dos doentes apresentam alterações hepáticas na tomografia computadorizada e 15% alterações esplênicas.^{11,14}

A colestase intra-hepática crónica, a disfunção hepática, a cirrose e a hipertensão portal são possíveis complicações da sarcoidose, graves e raras.^{10,14}

O envolvimento do sistema gastro-intestinal é extremamente raro, sendo a sua incidência inferior a 1%. O estômago é o órgão deste sistema que geralmente pode demonstrar algum grau de infiltração granulomatosa e acaba por ser detectado de forma acidental.¹⁰

7.5. Envolvimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco na sarcoidose é bastante mais comum na população japonesa que na população americana e europeia e acomete com maior incidência indivíduos do sexo feminino com idade superior a cinquenta anos. Em termos clínicos, são estimados em cerca de 5% os casos de sarcoidose com envolvimento cardíaco; no entanto, a incidência encontrada nas autópsias ascende aos 25% nos Estados Unidos da América e 67% no Japão.^{10,14}

O ventrículo direito, o pericárdio e as coronárias raramente sofrem infiltração granulomatosa. A parede livre do ventrículo esquerdo do coração é a localização preferencial para a infiltração granulomatosa, seguida do septo interventricular com conseqüente alteração do sistema de condução.^{10,11}

Os sinais clínicos mais relevantes resultam de cardiopatias com perda da função muscular, pela infiltração dos granulomas. São referenciados bloqueios auriculoventriculares, bloqueios completos do ramo direito, hiperexcitabilidade ventricular, taquicardia ventricular (palpitações), disfunção ventricular esquerda, síncope e morte súbita.^{10,11}

O diagnóstico do envolvimento cardíaco requer alguma perícia. A tradução destes sinais e sintomas pode ser traduzida no electrocardiograma, ecocardiograma, Holter 24 horas e cintigrafia com Tallium 201. Mais recentemente, a PET com 18F-FDG tem-se revelado um ótimo exame de diagnóstico na sarcoidose cardíaca.

O uso de pacemaker para o bloqueio cardíaco completo e de desfibrilhador implantado para a fibrilação ventricular é recomendado em doentes com clínica que o justifique.

7.6. Envolvimento Neurológico e Eixo Hipotálamo-Hipófise

Na sarcoidose, qualquer parte do sistema nervoso pode sofrer infiltração granulomatosa. O sistema nervoso central está envolvido em 25% dos doentes na altura da biópsia, mas apenas 10-17% são diagnosticados “in vivo” por clínica neurológica presente.^{1,2,10,11,14} O envolvimento neurológico pode não ter tradução clínica, sendo assintomático na maioria dos casos. A infiltração neurológica precede o diagnóstico de sarcoidose em 74% dos casos.^{2,11} As manifestações do sistema nervoso central são mais frequentes na raça caucasiana. Os sintomas mais comuns surgem da paralisia do VII par craniano (*Bell's palsy*), seguido do nervo óptico (II par), embora qualquer nervo craniano possa ser afectado. Por ordem decrescente de frequência: paralisia dos nervos cranianos, cefaleias, ataxia, disfunções cognitivas, astenia e convulsões (por hidrocefalia).^{11,14} Outras manifestações podem ainda ocorrer, nomeadamente meningite asséptica, perdas auditivas súbitas, distúrbios psiquiátricos, neuropatias periféricas e *miastenia gravis*.^{2,10,14} A síndrome de Heerford (uveíte, parotidite, febre e neuropatia craniana) é bastante sugestiva de sarcoidose.

A afecção da medula espinhal está associada a mau prognóstico na maioria dos casos, com quadros de paraplegia e tetraplegia.

O envolvimento primário da glândula pituitária pode também ocorrer, neste caso com tradução em distúrbios endócrinos como a diabetes *insipidus*. O envolvimento hipotalâmico pode levar a uma disfunção secundária da glândula pituitária.

O atingimento do sistema nervoso está vulgarmente associado a altas taxas de mortalidade e morbidade.

A análise do líquido cefalorraquídeo não tem revelado alterações linfocitárias ou outras que conduzam a sinais inflamatórios. Em 30% dos pacientes é possível isolar uma banda oligoclonal de imunoglobulinas em concentração elevada o que nos conduz a um diagnóstico diferencial entre sarcoidose e esclerose múltipla.¹¹ A imagiologia com recurso à ressonância magnética e gadolinium pode ser usada no diagnóstico e no seguimento da terapêutica para monitorizar a eficácia desta.

7.7. Manifestações Ósseas, Musculares e Articulares

O envolvimento ósseo ocorre com uma incidência de 5-10% dos casos. Através de técnicas de imagem, mais concretamente a radiografia, a ressonância magnética e a PET, é possível detectar lesões ósseas e musculares em pacientes com sarcoidose. As lesões são fáceis e frequentemente confundidas com lesões ósseas metastáticas. São lesões osteolíticas e quistos ósseos. Na maioria dos doentes não há clínica sintomática. Numa pequena minoria podem ocorrer dores ósseas, fraqueza muscular e eritema cutâneo. A sarcoidose apresenta preferência pelas falanges das mãos e pés, joelhos, tornozelos e punhos.^{1,11,14}

As articulações são também alvo de infiltração granulomatosa numa frequência de 40% dos casos. A artralgia é um sintoma frequente ocorrendo em 25-39% dos doentes com atingimento articular, mas raramente é possível identificar uma artrite franca. O envolvimento articular pode surgir de forma aguda e intermitente (40% dos casos) ou pode tornar-se crónico com sintomatologia prolongada (4% dos casos).^{10,11}

7.8. Envolvimento Renal

O envolvimento do parênquima renal por infiltração granulomatosa é uma situação extremamente rara tendo sido relatada em 0,7% dos doentes com sarcoidose. Verifica-se uma nefrite intersticial difusa com diminuição da *clearance* de creatinina e diminuição ou mesmo ausência de proteinúria, que pode culminar em insuficiência renal.^{10,11} Têm também sido relatados casos de hidronefrose causadas por obstrução devido a massas granulomatosas retroperitoneais.

Pacientes com sarcoidose renal apresentam um risco aumentado em 20% de desenvolver nefrolitíase e nefrocalcinose, comparativamente com a população geral.^{10,14} Este facto está relacionado com a hipercalcémia, manifestação endócrina muito frequente na sarcoidose.

7.9. Manifestações Biológicas

A hipercalcémia é a mais frequente e preocupante manifestação biológica na sarcoidose, ocorrendo em 11-17% dos casos. Por sua vez, a hipercalcúria está presente em 40% dos doentes. O aumento dos níveis de cálcio sérico ocorre devido à produção excessiva de 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ pelos macrófagos alveolares, descoberta esta feita há mais de 25 anos, por Adams *et al.*^{11,14,15} Os macrófagos alveolares possuem uma enzima denominada 25-hidroxivitamina D-1 α hidroxilase que converte 25-hidroxivitamina D no seu metabolito activo, a 1,25-dihidroxi-vitamina D₃.¹⁵ Este mecanismo não sofre controlo por *feedback* pelo que a administração de cálcio oral não tem qualquer benefício. Assim, todos os doentes com sarcoidose devem regularmente ser submetidos a análise da urina das 24 horas para controlo desta situação.¹¹ A deposição de cálcio no rim é uma situação preocupante que pode culminar na insuficiência renal. Alguns sintomas gerais que podem alertar para esta situação são a

anorexia, náuseas, vômitos, irritabilidade, depressão, insónia e fadiga, causados pela hipercalcémia.

Outra alteração biológica vulgarmente detectada é a elevação dos níveis séricos da enzima conversora da angiotensina (ECA). Pensa-se que a presença desta enzima releva uma doença em estado activo e em disseminação; no entanto, não há ainda dados científicos que suportem esta teoria. O doseamento desta enzima é actualmente usado para o controlo da eficácia terapêutica.^{10,13}

Na electroforese sérica proteica é verificada uma hipergamaglobulinémia policlonal em 50% dos doentes. A hipogamaglobulinémia é rara e deve colocar em dúvida o diagnóstico de sarcoidose.^{10,13}

A linfopenia é comum na sarcoidose, mas outras alterações como a neutropenia, a anemia hemolítica auto-imune ou a trombocitopenia são bastante raras.^{10,13} Esta alteração é justificada pela infiltração da medula óssea por granulomas e pela distribuição de células T pelos locais de doença com formação granulomatosa.

O aumento das hormonas tiroideias pode ocorrer em 5-10% das situações por envolvimento tiroideu com hipertiroidismo (bócio difuso ou nodular). A tiroidite de Hashimoto pode também ser vista nalguns casos de sarcoidose, pelo doseamento sérico de auto-anticorpos tiroideus.^{10,14}

8. DIAGNÓSTICO

A sarcoidose é uma doença de etiologia desconhecida, o que inviabiliza a existência de um teste diagnóstico específico.

O diagnóstico de sarcoidose assenta na associação de um conjunto de critérios: clínica compatível, achados radiológicos típicos, evidência histológica de granulomas não caseosos de células epitelióides num ou mais órgãos e, finalmente, na exclusão de diagnósticos diferenciais.^{2,6,7,10,13}

Na **tabela 2** estão definidos os passos que guiam a abordagem inicial de um doente com suspeita de sarcoidose. É importante obter a história clínica completa do doente, com ênfase para a actividade ocupacional e exposição ambiental, de modo a poder excluir alguns diagnósticos diferenciais como a beriliose, pneumonite de hipersensibilidade e infecção fúngica.

Tabela 2 - Abordagem inicial de doente com suspeita de sarcoidose.

1. História clínica com ênfase na actividade ocupacional, exposição ambiental e sintomas
2. Exame Objectivo por órgãos e sistemas (ênfase no tecido cutâneo, sistema cardio-pulmonar e sistema oftalmológico)
3. Biópsia
4. Radiografia torácica e testes de função pulmonar
5. Parâmetros bioquímicos – função hepática, renal, doseamento do cálcio sérico, Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA).
6. Electrocardiograma
7. Exame oftalmológico de rotina
8. Prova tuberculínica

No exame objectivo, deve dar-se prioridade ao tecido cutâneo, sistema cárdio-pulmonar e sistema oftalmológico, pela facilidade de acesso e maior prevalência. Caso sejam detectados tecidos granulomatosos deve proceder-se de imediato à biópsia destes, com

preferência pelos tecidos de mais fácil acesso (pele, nódulos para-traqueais, glândulas salivares). A biópsia deverá confirmar a existência de tecido epitelial granulomatoso não caseoso e deve excluir a infecção por microorganismos bacterianos e fúngicos (tuberculose, lepra, infecção fúngica).

Sendo os achados pulmonares frequentes, a radiografia pulmonar deve ser sempre pedida. Esta traduz o grau de evolução da doença.

A bioquímica sérica é essencial para o estudo das funções hepáticas e renais, com doseamento dos marcadores hepáticos e do cálcio sérico.^{1,7,14}

Pacientes com sintomas pulmonares são os que obtêm diagnóstico mais tardiamente. Em pacientes com achados cutâneos o diagnóstico é mais precoce.

8.1. Radiografia Torácica e Tomografia Computorizada (TC)

A **radiografia torácica** é um exame imagiológico de elevado valor diagnóstico para a sarcoidose.

A **tomografia computadorizada de alta resolução** (*high resolution computerized tomography* - HR-TC) está indicada quando a radiografia torácica apresenta achados atípicos ou em situações de difícil acesso e definição, como é o caso da neurosarcoidose.¹

Abordando em pormenor a sarcoidose pulmonar, a HR-TC é uma técnica imagiológica superior à radiologia torácica na identificação e acompanhamento da sarcoidose. A HR-TC permite observar o parênquima pulmonar com pormenor, sendo bastante útil na diferenciação entre inflamação activa e fibrose, nos estádios 3 e 4 da doença pulmonar.⁷

Com a evolução da doença pulmonar vão ocorrendo um conjunto de alterações estruturais e anatómicas, que são facilmente traduzidas na radiologia torácica. Os padrões imagio-patológicos têm vindo a ser descritos ao longo do tempo e podem ser parenquimatosos e linfadenopáticos. Actualmente, estão classificados em alterações típicas ou atípicas.

Segundo alguns autores, alterações radiológicas típicas, num doente com clínica compatível com sarcoidose, permitem o diagnóstico da doença, sem que tenha de se recorrer obrigatoriamente à biópsia e análise anátomo-patológica.

Linfadenopatias – Padrões Típicos:

- Adenopatias bilaterais e simétricas, hilares e paratraqueais, isoladas ou associadas a gânglios linfáticos mediastínicos, constituem o padrão típico de linfadenopatias presente em 95% dos doentes com sarcoidose pulmonar.
- Adenopatias médio-mediastínicas - paratraqueais esquerdas, sub-carínicas, aortopulmonares - bilaterais e simétricas estão presentes em 50% dos doentes com sarcoidose.^{7,16}

A sarcoidose é a principal causa de adenopatias hilares bilaterais; porém, estas podem ser de etiologia infecciosa (infecção fúngica ou por micobactérias) ou de etiologia neoplásica (linfoma), com presença simultânea de sinais e sintomas específicos.¹⁶ Excluir os diagnósticos diferenciais é de extrema importância para o diagnóstico definitivo de sarcoidose.

Linfadenopatias – Padrões Atípicos:

- Adenopatias assimétricas e localizadas em locais atípicos – região mamária interna, paravertebral ou retrocural - estão presentes em 5% dos doentes com sarcoidose pulmonar.
- A calcificação das linfadenopatias ocorre em cerca de 3% dos doentes com 5 anos de evolução da doença pulmonar e em 20% aos 10 anos de evolução. Pode ocorrer na sarcoidose assim como em qualquer outra doença granulomatosa, em relação estreita

com a duração da doença. Estas calcificações podem apresentar-se imagiologicamente de diferentes formas: amorfa, ponteadas, *popcorn-like*, *eggshell-like*.

Os padrões típicos de linfadenopatias ocorrem mais frequentemente em doentes com idades superiores a 50 anos.

Parênquima Pulmonar – Padrões Típicos:

- Micronódulos com distribuição perilinfática: principal padrão pulmonar da sarcoidose, presente em 75% - 90% dos doentes. Com cerca de 2-4mm de maior diâmetro, de distribuição bilateral, simétrica e de localização pulmonar preferencial aos lobos médio e superior. São encontrados mais frequentemente no interstício peribroncovascular subpleural e mais raramente nos septos interlobulares. Com o recurso à tomografia computadorizada de alta resolução (HR-TC) podem ser devidamente definidos.
- Fibrose pulmonar: encontra-se em 20% dos doentes, com preferência para os lobos médio e superior. Na radiografia e HR-CT a fibrose parenquimatosa é traduzida por opacidades lineares e bronquiectasias de tracção com distorções arquiteturais.
- Opacidades peri-hilares bilaterais: áreas de consolidação pouco homogêneas entre si.

Parênquima Pulmonar – Padrões Atípicos:

- **Massas e nódulos pulmonares:** opacidades com 1-4cm de maior diâmetro, presentes em 15% - 25% dos doentes. Representam granulomas intersticiais coalescentes e são tipicamente múltiplos e bilaterais, localizados nas regiões peri-hilares e periféricas. Só em <3% são cavitados. Pequenos nódulos satélite podem envolver perifericamente as massas principais constituindo um aspecto em galáxia – *galaxy sign*. Este sinal não é patognomónico podendo estar presente noutras doença granulomatosas (beriliose, tuberculose, silicose) ou em doenças neoplásicas. Uma vez mais, a exclusão de

diagnósticos diferenciais é imprescindível. Uma massa única isolada é bastante raro de encontrar; no entanto, esta imagem pode ser mimetizada por granulomas vários que coalescem e resultam numa opacidade aparentemente única (**figura 10**).

- **Consolidações alveolares:** são descritas em 10% - 20% dos doentes, bilaterais, simétricas e predominantes nas regiões peribroncovasculares dos andares médio e superior. Estas consolidações são o resultado da compressão alveolar e perialveolar pelos micronódulos parenquimatosos. Este processo pode mimetizar uma pneumonia ou tuberculose, fazendo diagnóstico diferencial com estas entidades (**figura 10**).
- **Opacidades em vidro despolido:** ocorre em 40% dos doentes com alterações parenquimatosas pulmonares e resultam da confluência de múltiplos granulomas micronodulares e lesões fibróticas intersticiais que dão origem a espaços de preenchimento aéreo. Este padrão pode também ser observado no carcinoma broncoalveolar, linfoma, pneumoconioses e pneumonia, fazendo diagnóstico diferencial.
- **Opacidades reticulares alveolares:** padrão predominante em 15 – 20% dos pacientes com sarcoidose. Produzido pelo espessamento septal interlobular e intralobular, predominante no espaço subpleural dos andares médio e superior do pulmão. Este padrão pode mimetizar uma linfangite carcinomatosa, como diagnóstico diferencial (**figura 10**).
- **Alterações fibróticas:** podem apresentar-se como quistos em *favo de mel*, pseudocavitações ou micetomas. Estas alterações estruturais encontram-se no estágio 4, apesar de raras. As pseudocavitações são cavidades rodeadas perifericamente por tecido fibrótico que simulam granulomas cavitados. O micetoma corresponde a focos de colonização saprófita, frequentemente por espécies de *Aspergillus*, com incidência de 1% - 3% nos estádios 3 e 4.

- **Aprisionamento aéreo:** ocorre pela presença de granulomas peribrônquicos ou fibrose peribronquiolar com obliteração das pequenas vias aéreas.

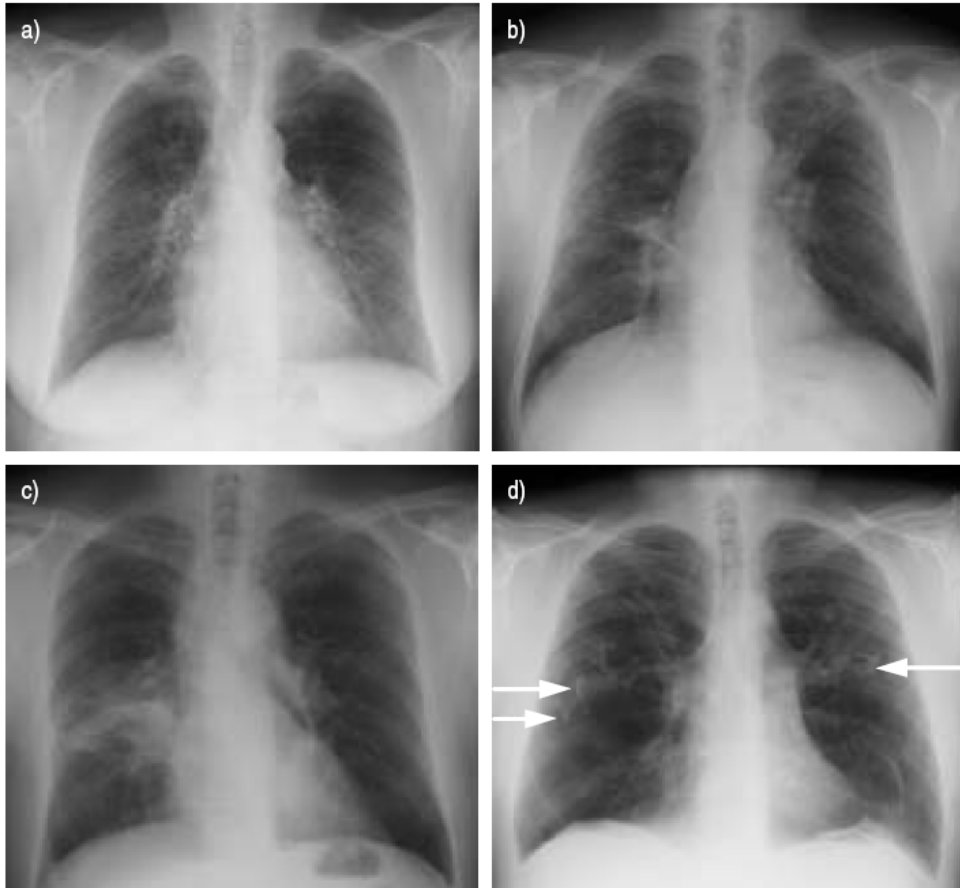


Figura 10 - a) Padrão reticular; b) padrão nódulo-reticular, c) opacidade alveolar focal, d) distorção arquitetural com presença de massas em estágio IV. (Retirado de Verschakelen, J.A. *et al.*, 2005)

8.2. Broncofibroscopia e lavagem broncoalveolar

A broncofibroscopia é uma técnica bastante útil e usada para a recolha de biópsias de granulomas da mucosa brônquica e trans-brônquica. Esta técnica apresenta uma sensibilidade entre 57 e 88%, apresentando uma taxa mínima de morbilidade.¹³ Na análise da lavagem broncoalveolar, é observada uma linfocitose em 90% dos casos e uma relação de linfócitos T CD4+/CD8+ superior a 3,5 em cerca de 50% dos doentes. Esta relação de linfócitos T representa um importante valor diagnóstico para o doente, com um valor preditivo positivo de

76% e um valor preditivo negativo de 85%. Pode também ser encontrado um número aumentado de neutrófilos nas situações clínicas de fibrose pulmonar.¹³

8.3. Avaliação laboratorial

O teste de Kveim-Siltzbach é uma reacção laboratorial que tem sido referenciado por alguns autores. Actualmente está em desuso como meio complementar de diagnóstico. O teste de Kveim-Siltzbach consiste numa reacção intradérmica que resulta da inoculação de homogeneizado de células do baço, fígado ou adenopatias, extraídas de pacientes com sarcoidose. Passadas quatro semanas é realizada uma biópsia excisional no local da inoculação onde, ao exame histológico, se verificam granulomas epitelioides. É positivo em 80% dos casos de sarcoidose aguda. A sua positividade diminui com a cronicidade da doença.^{1,11,14} Outras doenças como tuberculose, doença de crohn ou linfomas podem originar falsos positivos.

Outros achados há que isolados não possuem valor diagnóstico, mas quando associados reforçam o diagnóstico de sarcoidose. A elevação sérica de cálcio ocorre em 11-17% dos casos, tornando-se preocupante quando os valores atingem $>3\text{mmol/L}$. A hipercalcúria está presente em 40%. Todos os doentes com sarcoidose devem regularmente ser submetidos a análise da urina das 24 horas para controlo desta situação.¹¹ A deposição de cálcio no rim é uma situação preocupante que pode causar litíase renal e culminar na insuficiência renal.

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é um importante marcador de actividade da doença, sendo valorizada durante a monitorização da terapêutica instituída. O aumento dos níveis da ECA para valores duas vezes superiores aos normais devem ser levados em consideração.

Hipergamaglobulinémia policlonal em 50% dos doentes. A hipogamaglobulinémia é rara e deve colocar em dúvida o diagnóstico de sarcoidose.

A linfopenia é comum na sarcoidose assim como o aumento de anti-corpos anti-citoplasma neutrofílico, anti-nucleares, anti-mitochondriais e anti-tiroideus.^{6,13,14}

8.4. Biópsia e análise histopatológica

A confirmação histológica da sarcoidose é feita por biópsia, quando o órgão afectado é acessível. Na sarcoidose pulmonar a biópsia é realizada através da fibroscopia, sendo transbrônquica. Outros locais são o tecido cutâneo e adenopatias periféricas, com maior facilidade de acesso, tecido conjuntival, mucosa labial, glândulas salivares.

A confirmação histológica de granulomas de sarcoidose não é suficiente para se estabelecer um diagnóstico definitivo, associadamente deve existir uma clínica sintomática compatível.^{10,13} Doentes com clínica compatível de sarcoidose ou agravamento severo do estado clínico é mandatória a realização de biópsia e confirmação histológica da doença, para que se possa iniciar o tratamento médico.¹³

Ao exame histopatológico devem ser encontrados granulomas linfocitários, como descrito na secção 6. *Histologia*.

8.5. Outros

A **cintigrafia com gálio-67** foi bastante usada no passado para o diagnóstico da sarcoidose, mas actualmente está em desuso. Este exame permite detectar a doença em localizações intra e extra-torácicas. O recurso a esta técnica está limitado a doentes com difícil diagnóstico e em que a radiografia torácica seja normal; para detectar locais de desenvolvimento silencioso da doença; e quando se pretende saber o grau de actividade da doença para definir a implementação, ou não, de uma estratégia terapêutica tóxica.

A imagem obtida pela cintigrafia é patognomónica da sarcoidose e é descrita como sinal panda quando afecta a face (glândulas parótida e lacrimal) e sinal lambda, quando afecta o tórax (envolvimento de linfadenopatias hilares bilateralmente).^{10,14}

A ressonância magnética (RM) com contraste de *gadolinium* é o exame de eleição para a neurossarcoidose e para a sarcoidose cardíaca e hepática, apresentando maior acuidade visual que a HR-TC ou qualquer outro exame imagiológico (**figura 11**).²⁵

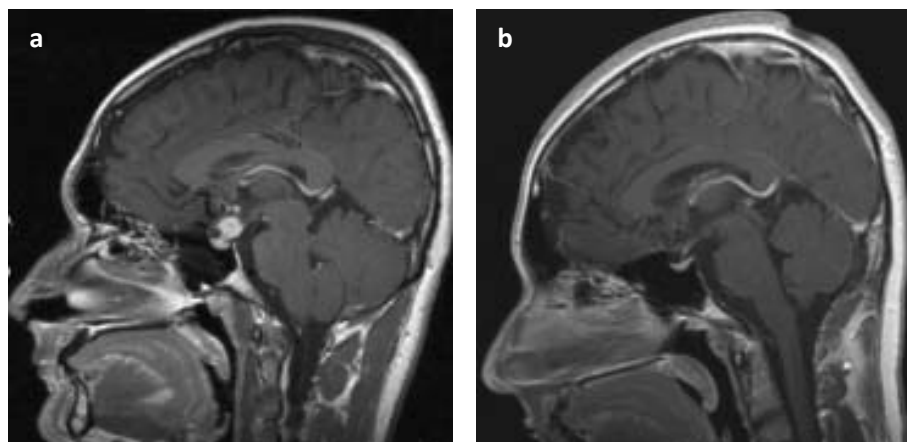


Figura 11 - RMN com contraste de gadolínio em doente com neurossarcoidose a) antes do tratamento, b) depois do tratamento, sem massas residuais. (Retirado de Verschakelen, J.A. *et al.*, 2005)

Mais recentemente tem sido usada a *positron emission tomography* (PET) associada a 2F-fluoro-2-deoxyglucose. Este exame tem sido já descrito na literatura mas o seu papel não está ainda definido.¹⁰

Na sarcoidose cardíaca, a *American Thoracic Society* (ATS), a *European Respiratory Society* (ERS) e a *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders* (WASOG) recomendam a avaliação com Holter e ecocardiografia, para além dos exames já referidos.

9. TRATAMENTO

9.1. Tratar ou Não Tratar?

A sarcoidose é uma doença que, frequentemente, apresenta uma evolução auto-limitada. Um estudo realizado recentemente pela *British Thoracic Society*, baseado em 168 pacientes com diagnóstico recente de sarcoidose pulmonar nos estádios II ou III, verificou que 79% dos doentes manteve-se estável ou melhorou relativamente à radiografia torácica e na sintomatologia, nos primeiros 6 meses após o diagnóstico, sem que nenhuma terapêutica lhes tenha sido administrada. Estudos têm sido apresentados concordantes com a remissão espontânea da doença numa taxa de aproximadamente 50% dos indivíduos com sarcoidose pulmonar nos estádios II e III, num período de 12 a 36 meses após o diagnóstico. Com base na evolução natural da doença, com tendência para a remissão espontânea, a detecção de granulomas ao exame objectivo, o estudo serológico e imagiológico e a confirmação histopatológica de sarcoidose não devem ser factores mandatórios da instituição farmacológica.^{1,2,3,6}

Levando em conta estes estudos estatisticamente significativos e confirmados por várias pesquisas nas últimas décadas, surge uma questão fulcral: **Em que doentes se deve instituir a terapêutica farmacológica?** O tratamento deve ser instituído apenas se a doença apresentar um carácter progressivo, se houver risco de perda da função do órgão afectado ou se o doente apresentar uma clínica sintomatológica grave. O acompanhamento do doente com o diagnóstico de sarcoidose deve ser intenso nos primeiros 2 anos de doença, de modo a determinar a evolução desta, quer para a remissão quer para a progressão, de forma a que seja implementada terapêutica se necessário.

De acordo com a prática clínica que reúne maior consenso entre os clínicos, são descritas de seguida as opções terapêuticas mais frequentemente adoptadas:^{1,13,24}

- Doente assintomático com doença pulmonar no estágio I (linfadenopatia hilar bilateral) e sem doença extra-pulmonar não deve iniciar terapêutica farmacológica, devendo ser vigiado regularmente, de 6-6 meses, nos primeiros 2 anos.
- Sintomas de tosse e dispneia devem ser associados a obstrução das vias aéreas devendo ser implementada terapêutica inalatória para alívio sintomático.
- Doente sintomático com doença pulmonar no estágio II (linfadenopatia hilar bilateral e infiltrados pulmonares) deve iniciar terapêutica farmacológica e deve ser vigiado, de 3-3 meses, para acompanhamento do curso da doença.
- Doente assintomático com doença pulmonar no estágio II e função pulmonar aceitável, não deve ser submetido a terapêutica farmacológica. Deve ser vigiado regularmente, de 3-3 meses, e se houver deterioração da função pulmonar ou se surgir sintomatologia grave o doente deve iniciar terapêutica.
- Doente assintomático ou sintomático no estágio III ou IV deve ser submetido a terapêutica. Nestes estádios, a fibrose instalada é irreversível e não responderá à terapêutica. Porém, não é raro co-existir um padrão activo de alveolite que pode ser controlado funcional e sintomatologicamente pela instituição de terapêutica. Deve ser vigiado de 3-3 meses.
- Doente no estágio IV deve ser equacionada a opção de transplante pulmonar.
- Sarcoidose com componente multissistémico (cardíaco, neurológico, renal, ocular ou hipercalcémia) beneficia de terapêutica.

9.2. Opções Terapêuticas

9.2.1. Corticoesteróides

Os corticosteroides têm sido usados na terapêutica da sarcoidose desde 1950. Actuam a nível da transcrição dos genes, produzindo I κ B α que, por sua vez, inactiva o factor nuclear kappa B α , o que resulta na inibição da síntese da maioria das citocinas conhecidas.^{18,19} O processo inflamatório fica assim comprometido.

9.2.1.1. Sarcoidose Pulmonar

Existem até à actualidade apenas seis estudos, randomizados e estatisticamente aceitáveis, que estabelecem comparações entre a opção de não tratar ou tratar a sarcoidose pulmonar com corticosteróides orais. Os resultados demonstraram uma melhoria da radiografia torácica nos doentes submetidos a corticoterapia; no entanto, o benefício funcional é bastante limitado.^{1,3,18,19}

Apesar da escassez de estudos científicos da corticoterapia sistémica na sarcoidose, estes agentes são considerados a primeira linha de tratamento.

A prednisolona constitui o corticosteróide mais utilizado na terapia da sarcoidose pulmonar. Não existe ainda consenso sobre a dose inicial óptima, mas a grande maioria dos clínicos adopta a dosagem entre os 20 e os 40 mg/dia (**tabela 3**).^{1,3,11,17-22} A avaliação da resposta deve ser feita 1 a 3 meses após o início da terapêutica. A ausência de uma resposta positiva poderá significar a presença de doença pulmonar fibrótica irreversível, a não aderência ao tratamento, ou uma dose inadequada de prednisolona. No caso de haver uma resposta positiva à toma oral da prednisolona, a Sociedade Americana e a Sociedade Europeia de Doenças Respiratórias recomendam o ajuste da dose, com uma progressiva diminuição para valores de manutenção entre os 5 e os 10 mg/dia. O período de tratamento é um assunto

controverso. Há autores que referem um tratamento de apenas 6 meses, mas a grande maioria apoia um período mínimo de tratamento de 12 meses, no sentido de evitar futuras recaídas. Durante este período o doente deve ser devidamente acompanhado e monitorizado.^{3,18,19}

Os estudos realizados até ao momento não suportam evidência da prevenção de fibrose pulmonar ou da sua regressão quando já instalada.⁶

Tabela 3 - Tabela com as características inerentes ao uso da prednisolona na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários	Monitorização recomendada
Prednisolona	Inicial: 20-40 mg/dia Manutenção: 5-10mg/dia	Supressão adrenal, Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, catarata, osteoporose, ganho de peso, aumento do risco de infecção, alterações do humor, alterações cutâneas.	Desitometria óssea Hipercalcémia Hipercalcúria Glicémia Tensão Arterial Peso corporal Leucograma

Aquando da suspensão da terapêutica, a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) recomenda a redução progressiva da dose de manutenção, com intervalos não inferiores a duas semanas.

Os corticoesteróides inalados (CI), fluticasona ou budesonido, têm um papel limitado na terapêutica da sarcoidose pulmonar. Um estudo baseado na administração de altas doses de budesonido num período de 18 meses veio demonstrar uma melhoria modesta da função pulmonar. Por sua vez, a terapêutica com fluticasona têm-se mostrado consistentemente ineficaz. O uso dos CI não é suportado com evidência científica. A sua aplicação é feita por alguns clínicos como tratamento sintomático em doentes com clínica leve de tosse e pieira.^{3,19}

9.2.1.2. Atingimento de outros órgãos

A sarcoidose com atingimento cardíaco, neurológico, das vias aéreas superiores ou associada a hipercalcemia maligna ($>3\text{mmol/L}$) frequentemente exige corticoterapia sistêmica em altas doses, 60 a 80 mg/dia, durante longos períodos de tempo. Não há certeza se a afecção destes órgãos requer realmente altas doses ou se, por outro lado, a resposta terapêutica é por si mais lenta, o que leva os clínicos a adotar esta posologia terapêutica.^{1,3}

O envolvimento esplênico está associado a corticoterapia sistêmica com doses iniciais menores, 20 a 30mg/dia. O atingimento cutâneo, sob forma de nódulos ou placas localizadas, é tratado usualmente com corticoterapia tópica (propionato de clobetasol e de helabetasol). Apenas nos casos não responsivos, doença desfigurante ou disseminada, principalmente no caso de lúpus pérmio, é adotada a corticoterapia sistêmica.^{1,11}

Em casos de irite/uveíte anterior é recomendada pela ATS/ERS/WASOG a adoção de corticosteróides tópicos. Por sua vez, na uveíte posterior e na afecção do nervo óptico, a recomendação recai no uso de corticoterapia sistêmica, com recurso à prednisolona sendo a dose inicial de 60 a 100mg/dia, com redução em duas semanas para a dose de manutenção.

Em situações de neurossarcoidose, a ATS/ERS/WASOG recomenda o uso de prednisolona na dose de 40mg/dia. Em caso de ausência de resposta, deve adotar-se a terapêutica com azatioprina 150mg/dia ou com hidroxicloroquina 400mg/dia.¹¹

A SPP sugere doses iniciais de 40 a 100 mg/dia em caso de envolvimento cardíaco e, caso a resposta seja positiva, deve proceder-se a uma diminuição da dose para terapêutica de manutenção.

Na sarcoidose hepática, com coexistência de hepatite colestática sintomática, e na sarcoidose com atingimento reumático deve adotar-se a prednisolona na dose 20-40mg/dia.¹¹

9.2.1.3. Efeitos Adversos

É importante ajustar a dose diária de prednisolona para os valores mínimos passíveis de controlar a sintomatologia, devido à toxicidade inerente à terapêutica com corticosteróides. Os efeitos secundários, como descritos na tabela 3, são a supressão adrenal, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, catarata, ganho de peso e aumento do risco de infecção, alterações do humor, alterações cutâneas e osteoporose.

9.2.1.4. Monitorização do doente

Se nos primeiros 3 meses de terapêutica não houver resposta, devem colocar-se as hipóteses de doença fibrótica irreversível, ausência de adesão ao tratamento, dose inadequada ou resistência refractária aos corticoesteróides.²¹

O uso da corticoterapia acarreta efeitos adversos potencialmente graves. ATS/ERS/WASOG e a literatura científica recomendam o acompanhamento e vigilância dos doentes de 3-3 meses durante os 3 primeiros anos após início da terapia.

Os doentes submetidos a corticoterapia sistémica devem proceder à pesquisa de tuberculose latente, uma vez que na presença desta possa ocorrer uma reactivação da doença. Estes doentes estão sujeitos ao desenvolvimento de qualquer doença oportunista, mais frequentemente da varicela zoster, seguida da infecção pelo *Pneumocystis jirovecii*. Devem proceder à profilaxia do *Pneumocystis jirovecii* todos os doentes sujeitos a uma dose igual ou superior a 10mg/dia de prednisolona.³

Uma avaliação regular do leucograma (rastrear infecções), da glicémia (para o rastreio da *Diabetes Mellitus*), da tensão arterial e do peso corporal de cada doente deve ser efectuada para detectar e prevenir complicações.

9.2.2. Agentes Citotóxicos

Diversas alternativas têm sido propostas à corticoterapia, numa tentativa de limitar os seus efeitos secundários: metotrexato, cloroquina, azatioprina e ciclofosfamida.

Assim, surge a questão: **Quando implementar terapêutica com outros fármacos que não os corticoesteróides?**^{13,19,22}

1. O doente não tolera os efeitos adversos dos corticosteróides sistémicos;
2. Sarcoidose crónica (>2 anos);
3. Doentes com sarcoidose corticorresistente;
4. Progressão da doença após 3 meses de terapêutica com corticosteróides sistémicos na dose correcta;
5. Necessidade de terapêutica por longo período de tempo e em altas doses;
6. Doença multissistémica;
7. Opção pessoal do doente.

9.2.2.1. Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um agente citotóxico, antagonista do ácido fólico e inibidor da enzima diidrofolato redutase, prevenindo desta forma a síntese de purinas e subsequente reprodução celular. O MTX tem ainda propriedades imunossupressoras com inibição da multiplicação linfocitária; no entanto, o mecanismo inerente permanece ainda desconhecido.

Um estudo realizado recentemente comparou o uso de corticoterapia oral isolada num grupo com a terapêutica isolada com MTX noutro grupo. Nenhum dos grupos fez qualquer tipo de terapia farmacológica prévia. Os resultados foram semelhantes: melhoria ligeira da capacidade pulmonar total, semelhante percentagem de linfócitos presentes na lavagem

broncoalveolar e semelhante acção sobre a libertação de TNF- α pelos macrófagos alveolares.^{3,11}

Um outro estudo foi recentemente realizado com base em 91 pacientes com sarcoidose pulmonar crónica. Todos estes pacientes realizaram previamente corticoterapia. O estudo baseou-se na administração de MTX isolado nestes doentes. Apenas 8% dos indivíduos demonstraram melhoria na função pulmonar.¹⁹

Um terceiro estudo, randomizado, foi realizado por Baughman *et al.*, e visava comparar o uso de corticoterapia isolada, num grupo controlo, e terapêutica combinada, prednisolona com MTX, no grupo experimental, ambos os grupos constituídos aleatoriamente por indivíduos com sarcoidose pulmonar. As conclusões retiradas foram positivas. O grupo experimental, com terapêutica combinada, demonstrou necessitar de doses menores de prednisolona, quando combinada com MTX, para o eficaz controlo da sintomatologia e obter uma melhoria da radiografia torácica.^{11,19}

O MTX tem-se mostrado eficaz nas manifestações pulmonares e extrapulmonares, particularmente as localizadas na pele, olhos, sistema nervoso central e músculo-esqueléticas.

Com base nas investigações existentes, é possível concluir que a terapêutica combinada com prednisolona e MTX é vantajosa em doentes que necessitem de terapia a longo prazo ou que apresentem efeitos adversos intoleráveis à prednisolona.

Tabela 4 - Tabela com as características inerentes ao uso do metotrexato na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários	Monitorização recomendada
Metotrexato	10-20mg / dose semanal	Náuseas, fadiga, alopecia, Diarreia, rash cutâneo, diarreia, mielotoxicidade, hepatopatia, pneumonite	Hemograma Testes de função hepática

O MTX tem sido largamente usado como segunda linha no tratamento da sarcoidose ou em posologia combinada com a corticoterapia. A dose típica situa-se nos 10-20mg, numa toma única semanal, de forma isolada ou combinada com prednisolona (**tabela 4**). Os efeitos do uso do MTX só começam a ser notados a partir dos 6 meses de tratamento. Nos doentes em que a dose típica não apresenta eficácia, a literatura da reumatologia recomenda a conversão de toma oral para administração parenteral, mais eficaz, presumivelmente devido à maior biodisponibilidade do fármaco na corrente sanguínea.^{3,18}

Como exposto na **tabela 4**, os efeitos adversos mais comumente descritos no uso do MTX são as náuseas, fadiga, alopecia, diarreia, *rash* cutâneo e cefaleias. Efeitos adversos mais graves, no entanto raros, são a mielotoxicidade, hepatotoxicidade e pneumonite, observados em tratamentos a longo prazo. Vários estudos têm sido realizados na área da reumatologia, divulgando que os efeitos adversos do uso do MTX podem ser atenuados com o uso simultâneo de ácido fólico em doses de 1-2mg/dia.³ Muitos clínicos preconizam esta prática quando os efeitos secundários se tornam dificilmente tolerados pelos doentes.

A monitorização de doentes medicados com MTX passa pela avaliação periódica da função hepática, de 6-6 meses ou de 12-12 meses, e pelo hemograma completo, a cada 1-3 meses.¹⁹ Alguns autores defendem que a avaliação da função hepática deve ser realizada 4 a 6 meses antes de se iniciar a terapêutica com MTX.

9.2.2.2. Azatioprina

A azatioprina (AZA) é um inibidor da síntese de purinas. Ela é convertida em mercaptopurina, um análogo purínico que afecta a síntese de DNA e RNA.

Muller-Quernheim *et al.* realizaram um estudo, em 11 pacientes com sarcoidose, com terapêutica combinada de corticosteróides e AZA. Os resultados obtidos foram positivos, demonstrando a eficácia do uso da AZA em combinação com os corticosteróides.³

Num outro pequeno estudo, em 10 pacientes com sarcoidose mas refractários à corticoterapia, foi incrementada a terapêutica de AZA como fármaco único. Sete dos dez pacientes estudados obtiveram melhoria dos sintomas e da radiografia torácica, porém, nenhuma alteração funcional foi detectada após seis meses de tratamento.³

Infelizmente, os estudos são bastante escassos, dificultando a precisão da recomendação do uso da AZA. Actualmente está a ser usada em doentes com sarcoidose pulmonar como fármaco adjuvante aos corticosteróides. Esta associação permite que a dose do corticosteróide seja diminuída, o que traduz a sua importância nos doentes com intolerância aos efeitos secundários dos corticosteróides.

Alguns autores recomendam usar azatioprina (em vez de metotrexato), pelo facto de o próprio metotrexato poder causar, embora raramente, doença pulmonar intersticial.

Tabela 5 - Tabela com as características inerentes ao uso da azatioprina na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários	Monitorização recomendada
Azatioprina	50-200mg / dia	Anorexia, náuseas, diarreia, mielotoxicidade, hepatopatia,	Hemograma Testes de função hepática

As doses usuais são os 50-200 mg/dia. Os efeitos colaterais são relativamente frequentes. Os principais são a dispepsia, desconforto abdominal, náuseas e vómitos, anorexia, diarreia, astenia, mialgia e febre (**tabela 5**).

O efeito adverso mais grave, também mais raro, é a neutropenia. Os valores da enzima tiopurina metiltransferase devem ser periodicamente monitorizados, uma vez que a ausência desta enzima constitui factor de risco para a neutropenia grave.³ Durante a terapêutica com AZA, verifica-se a diminuição desta enzima em 11% dos doentes e a sua ausência total em 0,3% dos casos. Desta forma, o hemograma deve ser pedido e observado regularmente no sentido de despistar mielotoxicidade.

Outro efeito secundário raro é a hepatopatia. Comparativamente com o MTX, a elevação das enzimas hepáticas é bastante mais rara com a AZA.³ No entanto, é importante monitorizar periodicamente as enzima hepáticas.

9.2.2.3. Cloroquina e Hidroxicloroquina

A cloroquina e a hidroxicloroquina são agentes antimaláricos, com propriedades anti-inflamatórias. O seu mecanismo de acção baseia-se na inibição dos processos de processamento e apresentação dos antigénios às células T CD4+, inibindo desse modo a formação dos granulomas.

A sua eficácia nas formas cutânea, neurológica, na hipercalecémia por sarcoidose e na sarcoidose do tracto respiratório superior está bem documentada na literatura, apesar dos estudos serem em número limitado.^{11,18,19}

A nível pulmonar, Baltzan *et al.* estudaram, durante 6 meses, 19 pacientes submetidos a terapêutica com cloroquina e obtiveram como resultado uma melhoria clínica significativa da função pulmonar, bem como da sintomatologia e da radiografia torácica.³

A dose típica da cloroquina são os 250-500mg/ dia e da hidroxicloroquina os 200-400mg/dia (**tabela 6**).

Tabela 6 - Tabela com as características inerentes ao uso da cloroquina e da hidroxicloroquina na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários	Monitorização recomendada
Cloroquina	250-500mg / dia	Náuseas, vômitos, diarreia, miopatia,	Exame oftalmológico
Hidroxicloroquina	200-400mg/ dia	agranulocitose, retinopatia	Hemograma

A cloroquina e a hidroxicloroquina estão cientificamente suportadas para uso na sarcoidose cutânea, principalmente no lúpus pérmio, e neurosarcoidose, na sua dose máxima.¹¹

Apesar da eficácia do uso destes agentes, o tratamento a longo prazo não é conveniente tendo em conta a gravidade dos possíveis efeitos adversos que lhes estão inerentes. O efeito secundário mais grave é a retinopatia irreversível que pode eventualmente levar à cegueira.^{3,18,19} A monitorização oftalmológica deve ser feita de 6 em 6 meses ou de 12 em 12 meses, durante todo o período de tratamento.^{3,19}

A hidroxicloroquina é preferida relativamente à cloroquina uma vez que é menos potente, logo a intensidade dos efeitos adversos é menor. O risco de retinopatia, apesar de existente, é menor na hidroxicloroquina.

Outros efeitos tóxicos dos antimaláricos são as náuseas e vômitos e, mais raramente, miopatia e agranulocitose.

9.2.2.4. Micofenolato de Mofetil

O micofenolato de mofetil é um anti-inflamatório cujo mecanismo permanece ainda desconhecido. Alguns estudos ainda decorrem na tentativa de determinar o grau de eficácia terapêutica na sarcoidose. Um estudo apresentado em 2012 por Brill AK *et al.* avalia o seu uso na sarcoidose pulmonar, concomitante à administração de corticosteróide, num período superior a 6 meses. Os resultados confirmaram o benefício da associação deste agente com os corticosteróides.²⁰ Porém, os dados científicos são ainda escassos e estatisticamente pouco significativos. A sua utilização em casos de neurosarcoidose grave parece ser benéfica, mas carece ainda de comprovação pela falta de estudos dirigidos e validados.

Tabela 7 - Tabela com as características inerentes ao uso do micofenolato de mofetil na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários
Micofenolato de Mofetil	500-3000mg/dia (2id)	Náuseas, toxicidade intestinal, diarreia, esofagite

A posologia habitualmente administrada varia entre os 500-3000mg/dia em duas doses diárias (**tabela 7**).²⁰

Este agente pode ter efeitos secundários de náuseas, toxicidade intestinal, diarreia e esofagite.²⁰

9.2.2.5. Ciclofosfamida

A ciclofosfamida (CYC) é um agente alquilante com acção citotóxica. Na sua forma activada liga-se a várias moléculas estruturais intracelulares, nomeadamente às cadeias de ácidos nucleicos, inibindo a síntese de proteínas.

A CYC tem sido usada, por alguns clínicos, na doença refratária ao uso da prednisona e do metotrexato. Apresenta resultados positivos na sarcoidose cardíaca, neurológica e ocular.³ O seu uso a nível pulmonar não tem revelado benefícios.²⁴

A ciclofosfamida deve apenas ser usada em doentes refractários ao tratamento com corticosteróides, MTX e AZA devido à gravidade dos efeitos adversos inerentes.

A toxicidade relacionada ao uso de ciclofosfamida associada à baixa resposta terapêutica limita bastante o seu uso.

A dose típica são os 50-150mg/dia ou, se for administrada por via intra-venosa, 500-1500mg/ dia (**tabela 8**).³

Tabela 8 - Tabela com as características inerentes ao uso da ciclofosfamida na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários	Monitorização recomendada
Ciclofosfamida	50-150mg/ dia (oral) 500-1500mg/ dia (i.v.)	Alopécia, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, cefaleia, <i>rash</i> cutâneo, estomatite, síndromes mielodisplásicos, imunossupressão, neoplasia da bexiga e cistite hemorrágica	Hemograma com leucograma Função renal

i.v.:intra-venoso

Os efeitos secundários incluem alopecia, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, cefaleia, *rash* cutâneo ou estomatite. De forma mais grave podem surgir síndromes mielodisplásicos, imunossupressão, neoplasia da bexiga e cistite hemorrágica. As neoplasias da bexiga e hematológicas podem surgir até alguns anos após terminar a terapia com a ciclofosfamida.^{3,18}

O leucograma deve ser acompanhado a cada 2 semanas, nos primeiros 3 meses, e mensalmente após os 3 meses.

9.2.3. Antagonistas TNF- α

Com a introdução dos agentes biológicos, anti-TNF- α , o tratamento da sarcoidose tem sofrido algumas alterações. Os antagonistas TNF- α constituem a mais recente descoberta terapêutica na sarcoidose. O TNF- α desempenha um papel crucial na formação e manutenção da inflamação granulomatosa. Ao inibir esta citocina, o processo inflamatório e a gênese do tecido granulomatoso é bloqueado.

Existem alguns parâmetros que contribuem para uma melhor resposta à acção dos agentes anti-TNF- α , como uma capacidade vital forçada igual ou inferior a 70%, presença de infiltrados reticulonodulares na radiografia torácica, doença crónica (> 2 anos), proteína C reactiva elevada e presença de doença extra-pulmonar (neurológica e cutânea).^{6,19}

9.2.3.1. Infiximab

O infiximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti- TNF- α que tem mostrado grande eficácia no tratamento de casos de sarcoidose refractários a outras terapêuticas ou em casos de intolerância aos efeitos secundários da corticoterapia.

Um estudo randomizado e estatisticamente aceite foi recentemente realizado em 138 pacientes com sarcoidose pulmonar crónica de grau moderado a grave. O grupo controlo foi medicado com placebo, enquanto o grupo experimental foi sujeito a terapia com infiximab. Após 24 semanas de tratamento era já notável a melhoria das provas funcionais pulmonares.^{3,6,19} Foi ainda concluído que doentes com doença pulmonar mais grave ou longo tempo de doença (>2 anos) são mais susceptíveis à acção do infiximab e respondem melhor.³

O infiximab tem-se mostrado também bastante eficaz no tratamento da sarcoidose extra-pulmonar, nomeadamente neurológica, ocular, cutânea, óssea, cardíaca e das vias aéreas superiores. Esta eficácia a nível extra-pulmonar é obtida a partir das 24 semanas de tratamento.^{3,18,19} O lúpus pérmio é uma manifestação cutânea crónica da doença, geralmente refractária a terapêutica com corticosteróides. Estudos retrospectivos têm vindo a demonstrar a eficácia do infiximab neste grupo de doentes, comparativamente a todos os outros agentes farmacológicos existentes.⁶

9.2.3.1.1. Posologia

A dose típica para o infiximab são os 3-5 mg/kg intravenosa nas semanas 0 e 2 e posterior administração todas as 4-8 semanas (**tabela 9**). O tempo de tratamento com infiximab mantém-se ainda incerto mas alguns doentes têm recaídas com tratamentos de apenas 3 a 12 meses de duração.^{3,18,19} O tempo de duração do tratamento é portanto individualizado a cada doente. A maioria dos autores preconiza um período mínimo de 12

meses. Os melhores resultados terapêuticos foram obtidos e descritos pela *British Thoracic Society*, em que os doentes estudados tinham sido submetidos a 4 anos de tratamento com infliximab.¹⁸ Os possíveis efeitos adquiridos do uso de infliximab a longo prazo são ainda desconhecidos.

Tabela 9 - Tabela com as características inerentes ao uso do infliximab na sarcoidose pulmonar.

Fármaco	Dose usual	Efeitos secundários	Monitorização recomendada
Infliximab	3-5mg/kg i.v. (0+2 sem)	Reacção à infusão, infecção, linfoma, cardiomiopatia	Avaliação de TB lactente

i.v.: intra-venoso TB: tuberculose

9.2.3.1.2. Reacções adversas

O infliximab é geralmente bem tolerado; no entanto, é importante lembrar que os inibidores TNF- α aumentam o risco de **infecções oportunistas**. A infecção fúngica pode ocorrer assim como a reactivação de uma possível tuberculose latente. Deste modo, é essencial proceder previamente ao rastreio da tuberculose sempre que um indivíduo esteja proposto para terapêutica com infliximab ou outro antagonista do TNF- α . Em 147,000 indivíduos tratados com infliximab, 70 casos de tuberculose foram reportados por reactivação de tuberculose latente.¹⁹

Têm sido também relatados casos de infecção por *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis jiroveci* e *Aspergillus*.¹⁹

Foram já relatados casos de desenvolvimento de **anti-corpos anti-infliximab** que levam à diminuição da eficácia do infliximab e podem ainda originar reacções alérgicas graves. Alguns autores têm mostrado o benefício do uso concomitante do infliximab com o MTX, diminuindo a probabilidade da formação dos anti-corpos anti-infliximab, mas nada está ainda cientificamente definido.³

Com base nos estudos realizados, a **fadiga grave** está associada a mais de metade dos doentes submetidos a terapêutica com infliximab. O nível de fadiga associado à sarcoidose tem sido descrito de forma similar quer em estudos europeus quer em estudos americanos. A fadiga é reportada com maior gravidade em doentes que associam sarcoidose pulmonar e extra-pulmonar, comparativamente aos doentes que possuem apenas a componente pulmonar.⁶

Outra questão que suscita alguma curiosidade no meio científico é a referência por alguns autores ao aparecimento de **reações sarcoidose-like** em doentes submetidos a terapêutica com infliximab, motivada por outras patologias.^{6,17}

Assim, doentes que sejam sujeitos a tratamento com infliximab devem ter um *follow-up* permanente, de modo a diagnosticar atempadamente possíveis reacções adversas que possam surgir.

9.2.3.1.3. Contra-indicações

Caso o indivíduo seja diagnosticado com uma tuberculose latente, esta constitui uma contra-indicação à terapêutica com o agente biológico.³ Visto que as manifestações clínicas de uma tuberculose podem ser frustras, atípicas e disseminadas, o diagnóstico geralmente é tardio e a mortalidade elevada. Antes de ser sujeito à acção do agente biológico deve fazer 9 meses de quimioprofilaxia anti-tuberculosa.

Os agentes anti-TNF- α são também contra-indicados em doentes com comorbilidade de miocardiopatia devido ao facto de terem sido reportados alguns casos de descompensação de patologia pré-existente ou insuficiência cardíaca congestiva *de novo*.³

Não existem estudos científicos suficientes que suportem o infliximab como primeira linha de tratamento na sarcoidose. No entanto, é já firme a ideia de que é uma escolha eficaz para casos refractários às terapêuticas consideradas de primeira e segunda linha.

A **figura 12** representa um fluxograma resumo da aplicação dos fármacos descritos até agora, nos diferentes envolvimento da Sarcoidose.

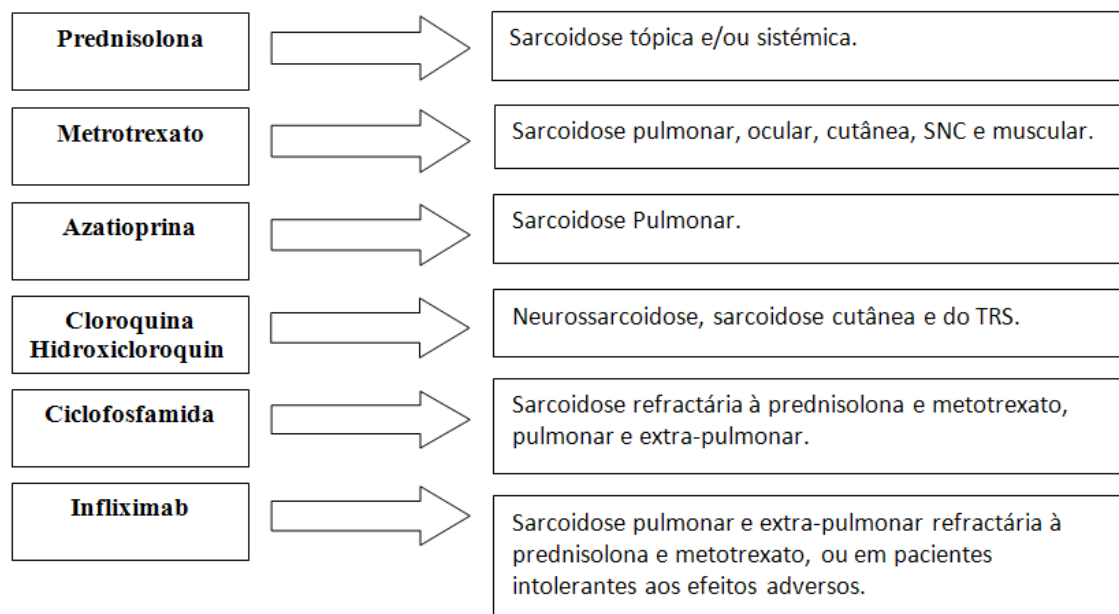


Figura 12 - Fluxograma resumo da aplicação dos fármacos na Sarcoidose.

9.2.3.2. Adalimumab, Certolizumab e Golimumab

Destes três outros agentes biológicos disponíveis no mercado apenas o adalimumab tem suporte científico na terapêutica da sarcoidose. O adalimumab é um anticorpo monoclonal antagonista do TNF- α , totalmente humanizado. Os estudos científicos realizados até ao momento, apesar de limitados na quantidade, mostram eficácia do adalimumab no tratamento da sarcoidose, principalmente na componente cutânea. A sua posologia é por via subcutânea e as doses administradas são os 160mg na semana de iniciação, com uma segunda administração de 80mg duas semanas depois e uma de manutenção de 40mg por semana, todas as semanas. O período de administração do adalimumab é ainda controverso.³

À semelhança do que acontecia no infliximab, também com o uso de adalimumab pode ocorrer a formação de auto-anticorpos anti-adalimumab, que diminuem grandemente a eficácia terapêutica do agente.

O uso simultâneo do MTX é recomendado, devido ao incremento do grau de eficácia.³

9.2.3.3. Pentoxifilina

É um antagonista TNF- α que possui ainda poucos estudos científicos. A pesquisa deste agente recai predominantemente no tratamento da sarcoidose pulmonar e cutânea. Com base em apenas 18 doentes que nunca tinham sido medicados para a sarcoidose, estes foram sujeitos ao tratamento com pentoxifilina durante um período de seis meses. 11 dos 18 doentes mostraram melhorias clínicas e os restantes sete mantiveram-se estáveis.^{3,11} Outros estudos há que corroboram estes resultados.

A dose indicada para terapêutica da sarcoidose com pentoxifilina são os 1200mg por dia, repartido por três tomas diárias.³

O tratamento com pentoxifilina tem-se mostrado eficaz quando aplicado na doença pulmonar moderada. O seu uso deve ser ponderado apenas no caso de insucesso ou intolerância aos efeitos secundários dos corticosteróides ou do MTX. As reacções secundárias associadas a este fármaco são um factor limitativo do seu uso.

9.2.3.4. Etanercept

O etanercept é um antagonista TNF- α que difere de todos os outros pelo facto de ser um receptor dimérico solúvel. Possui grande afinidade para o TNF- α . Os estudos iniciais suscitaram alguma curiosidade e optimismo na eficácia deste agente. Porém, o uso do etanercept foi rapidamente abandonado devido ao fracasso terapêutico na sarcoidose.

Actualmente este agente não tem evidência científica que suporte o seu uso na terapêutica da sarcoidose.

9.2.3.5. Talidomida

A talidomida é um imunomodulador com apetência para diminuir a produção de TNF- α . As suas acção e eficácia têm sido descritas na sarcoidose cutânea, em particular no lúpus pérmio. O seu efeito na sarcoidose pulmonar permanece ainda desconhecido.^{3,11}

9.2.3.6. Minociclina

A minociclina é um antibiótico, com efeitos anti-inflamatórios, e que possui efeito inibitório sobre o TNF- α . A sua eficácia está demonstrada apenas na sarcoidose cutânea, pelo que está recomendada apenas em casos refractários ou de intolerância à hidrocloroquina.³

9.2.4. Transplante Pulmonar

A sarcoidose é responsável por 3% dos transplantes pulmonares e menos de 1% dos cardíacos e hepáticos.^{11,19} A transplantação é o último recurso terapêutico para estádios avançados e fibróticos, com uma limitação funcional significativa traduzida por uma capacidade vital inferior a 50% e hipercapnia marcada. O transplante deve ser considerado em doentes cuja esperança de vida a 5 anos não ultrapasse os 50%. A mortalidade de doentes com sarcoidose grave em lista de espera para transplantação pulmonar é alta, 27-53%.¹⁹

A taxa de sobrevivência aos 5 anos é semelhante aos transplantes de outras etiologias.¹³

9.2.5. Tratamento da Hipercalecémia/Hipercaleciúria

Doentes de sarcoidose, com hipercalecémia ligeira (<3mmol/L) ou mesmo normocalecémicos, devem evitar dieta rica em cálcio, suplementos de cálcio e exposição prolongada à luz solar. Devem também fazer um consumo de água superior a 2L/dia.²³ Estas

medidas são abrangentes a qualquer doente com sarcoidose, mesmo que normocalcémico, pois apresenta risco de litíase renal e de vir a desenvolver hipercalcemia a longo prazo.

Para tratamento da hipercalcemia superior a 3mmol/L, está preconizado uma adequada hidratação oral associada a um diurético da ansa para promover a excreção renal de cálcio e corticosteróides. Estes reduzem a absorção gastro-intestinal de cálcio, inibem a função osteoclástica e a 25-hidroxivitamina D-1 α hidroxilase nos macrófagos.²³

Em situações de cortico-resistência ou de intolerância aos efeitos adversos, pode optar-se pelo cetoconazol, um agente anti-fúngico inibidor do citocromo P-450 esteróide oxidase.

9.3. Guia de Esquema Terapêutica e Vigilância do Doente com Sarcoidose Pulmonar

Tendo como suporte os dados da literatura descritos ao longo desta revisão, apresento um esquema de abordagem terapêutica da sarcoidose pulmonar na **figura 12**. O primeiro passo está na realização do diagnóstico de sarcoidose.

Como descrito na secção “9.1. Tratar ou Não Tratar”, doentes assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos nos estádio I ou II não devem ser submetidos de imediato a terapêutica farmacológica. Estes doentes devem ser periodicamente vigiados. O tratamento pode ser ponderado em casos de agravamento significativo. Doentes com clínica sintomática grave e com estádio II ou doentes nos estádios III e IV devem ser de imediato submetidos a terapêutica farmacológica. Na primeira linha de tratamento estão os corticosteróides na dose inicial de 20-40mg/dia, sendo reavaliada a eficácia terapêutica 1-3 meses depois. Se responder positivamente, com melhoria da sintomatologia e da radiologia torácica, a corticoterapia mantém-se com uma dose de 5-10mg/dia, durante m período mínimo de 12 meses. Se mostrar melhorias mas pouco significativas, deve ponderar-se a associação de outro fármaco de segunda linha, como o MTX 10-20mg/sem, e reavaliar a resposta algumas semanas depois.

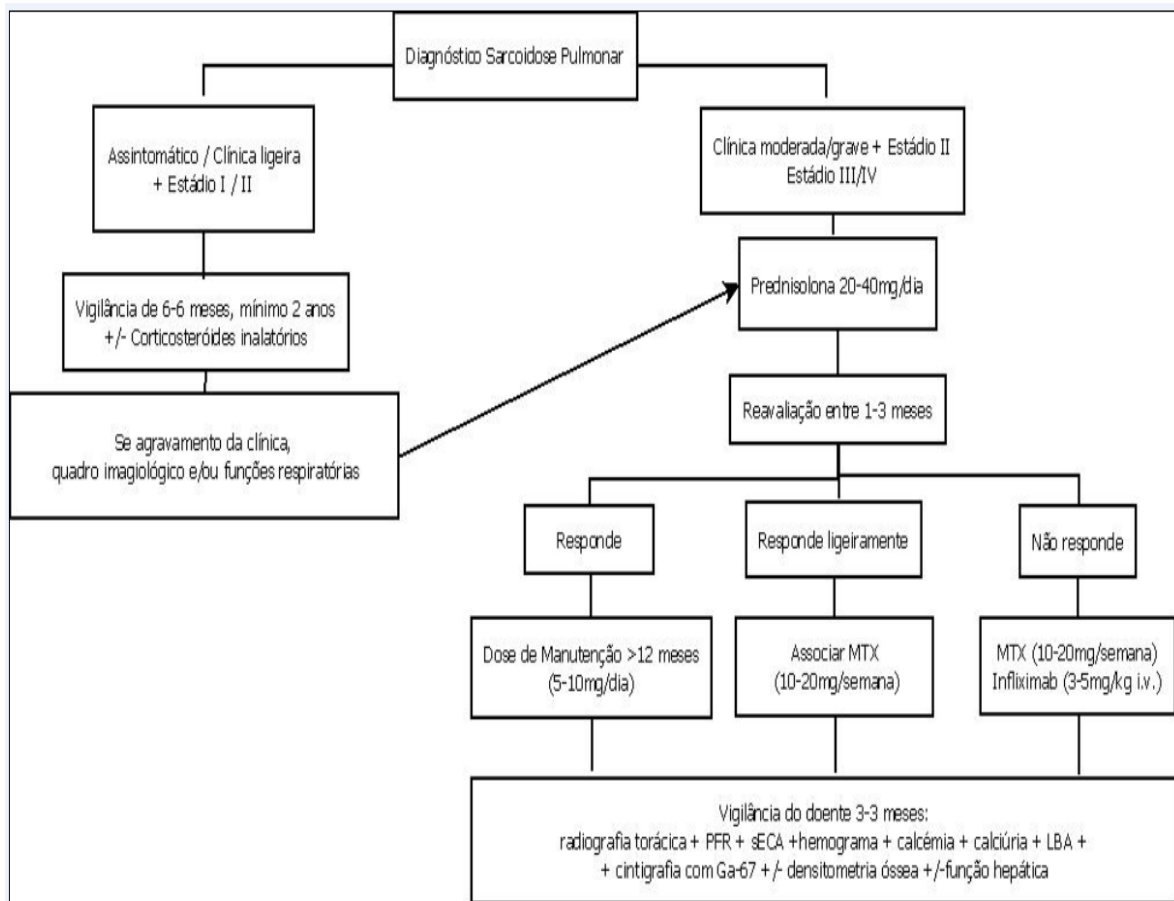


Figura 13 - Esquema de abordagem terapêutica da sarcoidose pulmonar.

Se, por sua vez, não responder à corticoterapia, deve levantar-se a questão de cortico-resistência, dose inadequada, não adesão ou doença fibrótica irreversível. No caso de sarcoidose resistente à corticoterapia deve optar-se por citotóxicos ou imunossupressores, como MTX 10-20mg/sem ou Infiximab 3-5mg/kg i.v.. A vigilância do doente deve ser realizada de 3-3 meses, com avaliação da radiografia torácica, provas de função respiratória, níveis séricos da enzima conversora da angiotensina, calcémia, calciúria, provas de função hepática se uso de MTX ou AZA, eventualmente cintigrama com gálio-67 para distinguir fibrose de inflamação activa e densitometria óssea se uso de corticoterapia prolongada.

10. PROGNÓSTICO E EVOLUÇÃO

A sarcoidose é uma doença auto-limitada em 50 – 60% dos casos, com remissão geralmente em 12-36 meses, podendo chegar aos 5-10 anos. A corticoterapia será benéfica em cerca de 10-20% e apenas outros 10-20% permanecerão com a doença, mas apenas 1-5% morrerão eventualmente de causa directamente relacionada com a sarcoidose.^{10,14}

Os principais factores de prognóstico são a extensão da doença e estágio da radiografia torácica. A presença da síndrome de Löfgren está associada a bom prognóstico, assim como os casos de linfadenopatia hilar bilateral.^{9,10}

Os factores de mau prognóstico estão descritos na **tabela 10**.^{10,12}

Tabela 10 - Factores de mau prognóstico na evolução da sarcoidose.

Factores de Mau Prognóstico
Idade > 40 anos
Raça negra
Localização cardíaca (2ª causa de morte)
Hipercalcémia crónica
Uveíte crónica
Localização óssea
Lúpus pérmio
Envolvimento da mucosa nasal
Nefrocalcinose
Localização neurológica (3ª causa de morte)
Fibrose pulmonar progressiva

11.CONCLUSÃO

Apesar do progresso alcançado ao longo dos anos, a sarcoidose representa ainda um verdadeiro desafio. É uma doença sistêmica, transversal a várias especialidades, com amplo espectro de apresentações clínicas e diferentes evoluções. A etiologia e/ou a predisposição genética que poderão estar na sua origem constituem o enigma central da sarcoidose.

A tendência da sarcoidose é a remissão espontânea. A terapêutica nem sempre é necessária, devendo esta ser individualizada a cada doente. Actualmente, a limitada experiência, a inexistência de estudos estatisticamente significativos e os resultados pouco satisfatórios destes novos agentes, suportam os corticosteróides como pilar do tratamento médico. Apesar dos corticosteróides serem usados há mais de 50 anos, as indicações exactas, dose e duração da terapêutica são dados ainda incertos.

Com as novas tecnologias emergentes e o aumento de pesquisas nos próximos anos, poderá ser possível o tratamento específico e adequado, se a etiologia da doença for desvendada.

12.AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Sara Freitas, minha orientadora, pelo acompanhamento do trabalho, pelas críticas e correções valiosas ao longo deste ano e meio de orientação. Agradeço ainda a disponibilidade, empenho e simpatia demonstrados continuamente.

Agradeço ao Dr. Robalo Cordeiro, pela amabilidade e disponibilidade em me co-orientar.

Agradeço aos meus pais, José e Regina, pelo constante estímulo e apoio emocional e profissional. Este trabalho representa o culminar de uma caminhada acadêmica de seis anos, que sem eles não seria possível.

Agradeço às minhas irmãs, Inês e Mariana, pelo carinho que sempre demonstraram e pela compreensão nos momentos de ausência.

Agradeço ao Bruno, pelo apoio emocional que me proporcionou, pelo incentivo na realização deste trabalho e pela ajuda, troca de impressões e comentários que partilhou comigo. Agradeço também a paciência e a compreensão pelas minhas inúmeras ausências.

Agradeço aos meus amigos e colegas pelo companheirismo e partilha de preocupações.

13.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalton PEC, Arruda LHF. Granulomas não infecciosos: sarcoidose. *An Bras Dermatol.* 2007;82(6):559-71.
2. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis. Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. *JAMA*, January 26, 2011 – Vol 305, No.4.
3. Lazar CA, Culver DA. Treatment of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31:501-518.
4. Loza MJ, Brodmerkel C, Du Bois RM, Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. Inflammatory Profile and Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Chronic Pulmonary Sarcoidosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, June 2011, 931-939.
5. Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T Cells in Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc*, 2007 Vol 4: 461-464.
6. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Care Med*, 2011 Vol 183: 573-581.
7. Criado E, Sánchez M, Ramirez J, Arguis P, Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2010, 30:1567-1586.
8. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of Sarcoidosis: Does Infection Play a Role? *Yale Journal of Biology and Medicine* 2012, 85:133-141.
9. Fabrellas EF. Epidemiology of Sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2007, 43(2):92-100;
10. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:46.
11. Lannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N England J Med* 2007, 357:2153-65.
12. Wu JJ, Schiff KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004;70:312-22.
13. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary Sarcoidosis. *Allergy* 2005;60:565-582.
14. English III JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-43.
15. Sharma OP. Vitamin D and Sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:487-488.
16. Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, Teague SD, Knox KS. Sarcoidosis. PartI: Pulmonary manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:448-51.

17. Aguiar M, Marçal N, Mendes AC, Almeida AB. Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience. *Rev Port Pneumol*. 2011; 17(2):85-93.
18. Murray PI, Bodaghi B, Sharma OP. Systemic Treatment of Sarcoidosis. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2011, 19(2), 145-150.
19. King CS, Kelly W. Treatment of Sarcoidosis. *DM*, November 2009.
20. Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and Safety of Mycophenolate Mofetil in Chronic Pulmonary Sarcoidosis: A Retrospective Study. *Respiration*. Dezembro 2012: 29.
21. American Thoracic Society. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 16: 736-755.
22. Paramothayan N, Lasserson T, Walters E. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary Sarcoidosis: Review. *Cochrane Database Syst Rev*.
23. Conron M, Young C, Beynon H. Calcium metabolism in Sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000; 39: 707-713.
24. American Thoracic Society. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 16: 736-755.
25. Verschakelen JA, Sarcoidosis: imaging features. *Eur Respir Mon* 2005;32:265-283.