

*“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.
The important thing is not to stop questioning.”*

Albert Einstein

Índice

1. Resumo.....	8
3. Introdução.....	12
4. Materiais e métodos	15
5. Desenvolvimento.....	17
5.1. História clínica e diagnóstico diferencial.....	17
5.1.1. História clínica.....	17
5.1.1.1. Epidemiologia	17
5.1.1.2. Factores de risco.....	18
5.1.1.3. Apresentação clínica	19
5.2. Sarcoidose intratorácica.....	22
5.2.1. Sarcoidose pulmonar e dos gânglios linfáticos intratorácicos.....	22
5.2.1.1. Manifestações clínicas.....	22
5.2.1.2. Complicações da sarcoidose pulmonar	26
5.2.1.3. Diagnóstico da sarcoidose pulmonar e ganglionar.....	30
a. Vias aéreas.....	30
b. Sarcoidose dos gânglios intratorácicos e do parênquima pulmonar.....	39
5.2.2. Sarcoidose Cardíaca	70
5.2.2.1. Manifestações da SC	72
a. Anomalias da condução.....	73
b. Arritmias.....	74

c.	Envolvimento valvular	75
d.	Insuficiência cardíaca congestiva	75
e.	Envolvimento pericárdico.....	76
5.2.2.2.	Diagnóstico da SC.....	76
a.	Electrocardiograma.....	79
b.	Ecocardiograma	80
c.	Monitorização Holter das 24 horas.....	81
d.	Biópsia endomiocárdica	81
e.	Imagiologia com radionuclídeos	82
f.	Tomografia de emissão de positrões com FDG	85
g.	Ressonância magnética cardíaca com gadolínio	87
6.	Conclusão.....	93
7.	Agradecimentos.....	94
8.	Referências bibliográficas	95

Índice de Abreviaturas

BATB	<i>Biópsia Aspirativa Transbrônquica</i>
BEB	<i>Biópsia Endobrônquica</i>
BTB	<i>Biópsia Transbrônquica</i>
DL _{CO}	<i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i>
Dm	<i>Alveolar Membrane Capillary Diffusing Capacity</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
FDG	<i>Fludeoxyglucose</i>
FEV1	<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i>
HP	<i>Hipertensão pulmonar</i>
ICC	<i>Insuficiência Cardíaca Congestiva</i>
LBA	<i>Lavado broncoalveolar</i>
MEFR	<i>Maximum Expiratory Flow Rate</i>
MinIP	<i>Minimum Intensity Projection</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PFR	<i>Provas de Função respiratória</i>
RMC	<i>Ressonância Magnética Cardíaca</i>
SAECG	<i>Signal Average Electrocardiogram</i>
SC	<i>Sarcoidose Cardíaca</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computerized Tomography</i>
SSFP	<i>Steady-state Free Precession</i>
TC	<i>Tomografia Computorizada</i>
TCAR	<i>Tomografia Computorizada de Alta Resolução</i>
TLC	<i>Total Lung Capacity</i>
USEB	<i>Ultrassonografia Endobrônquica</i>
VC	<i>Vital Capacity</i>
Vc	<i>Pulmonary Capillary Blood Volume</i>

Índice de ilustrações

- Figura 1:** Síndrome de Löfgren. À esquerda, doente do sexo feminino com artrite bilateral da articulação tibiotársica (setas) e eritema nodoso (cabeça de seta). À direita, radiografia torácica da mesma paciente, onde se observam adenopatias hilares bilaterais. Retirado de *Sharma et al* (29). 21
- Figura 2:** TC torácica onde é possível observar várias adenopatias que comprimem extrinsecamente a artéria pulmonar direita, aumentando significativamente o calibre do tronco pulmonar em comparação com a artéria aorta (imagem A). Não existe envolvimento do parênquima pulmonar associado (imagem B). Este fenómeno é muito mais frequente em pacientes com doença de longa evolução, na qual existe fibrose e calcificação das adenopatias, e estadio IV. Retirado de *Nunes et al* (38). 27
- Figura 3:** Imagem obtida através de broncoscopia que mostra sarcoidose endobrônquica, com observação de nódulos endobrônquicos. Foi confirmada a presença de granulomas por biópsia. Retirado de *Chapman et al* (52). 35
- Figura 4:** À esquerda, TC torácica de paciente com 50 anos com padrão obstrutivo (FEV1/FVC=68%) mostrando conglomerados de massas nos lobos superiores do pulmão com desvio do brônquio principal e distorção das vias aéreas (angulação e dilatação). Curiosamente o enfisema resultante da cicatrização localiza-se à porção mais anterior do pulmão. A existência de numerosos nódulos e micronódulos sugere a reversibilidade das lesões. À direita, reconstrução volumétrica da árvore brônquica, que permite uma melhor avaliação das estenoses brônquicas (setas maiores) e das bronquiectasias de tracção (setas pequenas). Retirado de *Nunes et al* (55). 37
- Figura 5:** Imagens obtidas através de TCAR de paciente do sexo masculino com 53 anos de idade. É possível observar o espessamento difuso da traqueia e brônquios principais, com estreitamento do lúmen. Retirado de *Nishino et al* (59). 37
- Figura 6:** Cortes axiais obtidos por TCAR num paciente do sexo feminino com 54 anos. À esquerda, observa-se a imagem obtida no final da inspiração e, à direita, a obtida no final da expiração. Nesta última, é visível diminuição marcada do lúmen brônquico, demonstrando broncomalácia (setas) associada a várias imagens de menor atenuação que correspondem a regiões de hiperinsuflação. Retirado de *Nishino et al* (59). 38
- Figura 7:** Envolvimento das vias aéreas. Nas imagens A (TCAR axial) e B (minIP) pode observar-se obstrução brônquica completa dos lobos superiores (setas), com atelectasia distal. São visíveis áreas descontínuas de menor atenuação devidas a afecção das pequenas vias aéreas. As imagens C e D correspondem a exames de TCAR em expiração onde se visualizam zonas descontínuas de hiperinsuflação (estrelas brancas) como achado predominante de envolvimento das vias aéreas de pequeno calibre num paciente com linfadenopatia (estrelas pretas) (estadio I de sarcoidose pulmonar). Retirado de *Ortega et al* (7). 39
- Figura 8:** Radiografia torácica de face (à esquerda) e de perfil (à direita) com estadio I de sarcoidose pulmonar, mostrando a linfadenopatia hilar bilateral característica. Na radiografia de perfil é possível observar uma opacificação homogénea da região hilar, aspecto sugestivo de adenopatia hilar. Retirado de *Vagal et al* (8). 41
- Figura 9:** Estadio II da sarcoidose pulmonar. Observa-se envolvimento do parênquima pulmonar, que mostra um padrão nodular bilateral, e dos linfáticos hilares, também bilateralmente. Retirado de *Vagal et al* (8). 42
- Figura 10:** Estadio III da sarcoidose pulmonar. Observa-se envolvimento parenquimatoso isolado. Retirado de *Nunes et al* (41). 43
- Figura 11:** Estadio IV. Observam-se sinais de fibrose pulmonar. É visível a distorção da arquitectura pulmonar, perda de volume e retracções hilares bilaterais. Retirado de *Vagal et al* (8). 44
- Figura 12:** TC torácica sem contraste mostrando adenopatias hilares bilaterais e subcarinais. As adenopatias estão parcialmente calcificadas. Retirado de *Vagal et al* (8). 48
- Figura 13:** Corte axial de TCAR num paciente do sexo masculino com 60 anos de idade e diagnóstico de sarcoidose pulmonar. São visíveis os micronódulos com distribuição perilinfática, característicos da sarcoidose pulmonar. Retirado de *Nishino et al* (59). 52
- Figura 14:** Corte axial de TCAR num paciente do sexo masculino de 54 anos, com sarcoidose pulmonar. É perceptível o padrão em “contas de rosário”, com espessamento do feixe broncovascular e dos septos interlobulares. Retirado de *Nishino et al* (59). 52
- Figura 15:** Imagem de TCAR obtida num paciente com sarcoidose pulmonar. Pode observar-se o padrão em “vidro despolido”. Retirado de *Ors et al* (61). 53

Figura 16: Imagem de TCAR obtida num paciente com sarcoidose pulmonar que veio a ser confirmada por biópsia. É possível observar vários nódulos rodeados por áreas em “vidro despolido”, o designado “sinal do halo”. Retirado de *Harada et al* (63). 54

Figura 17: Estadio IV da sarcoidose pulmonar. Nas imagens A e B (cortes axiais de TCAR) observa-se padrão em “favo-de-mel”, com distribuição predominantemente periférica. Estão ainda presentes micetomas em dois dos quistos aéreos (setas) e adenopatias mediastínicas calcificadas. Na imagem C (corte sagital de TCAR) observa-se padrão em “favo-de-mel” preferencialmente nos andares médios do pulmão. Finalmente, na imagem D (corte axial da TCAR) observa-se o mesmo padrão mas com distribuição maioritariamente basal, achado atípico da sarcoidose. Retirado de *Ortega et al* (7)..... 55

Figura 18: Sarcoidose alveolar com áreas de consolidação bilaterais e broncograma aéreo, uma das apresentações atípicas da sarcoidose pulmonar. Retirado de *Vagal et al* (8). 56

Figura 19: Corte axial de TCAR obtido num doente do sexo feminino com 49 anos de idade diagnosticado com sarcoidose pulmonar. É possível observar lesões cavitárias bilaterais nos lobos superiores, com espessamento nodular dos feixes broncovasculares e das cisuras do pulmão subjacente, resultantes da existência de aspergilomas sem invasivos, um dos tipos de aspergilose, uma complicação da sarcoidose pulmonar. Retirado de *Nishino et al* (59). 57

Figura 20: Cortes axiais obtidos por TCAR em doentes com sarcoidose pulmonar. À esquerda, observa-se o sinal de “cluster”, caracterizado por grupos de pequenos nódulos muito próximos mas não coalescentes, em localização centrilobular (setas largas) e subpleural (setas finas). À direita, observa-se o sinal do “anel de fada” (setas finas) caracterizado pela disposição de pequenos nódulos em círculo, rodeando uma área de parênquima pulmonar sem alterações. Verifica-se também a existência de pequenos nódulos subpleurais na grande cisura do pulmão direito (seta sem preenchimento). Retirado de *Ortega et al* (7). 58

Figura 21: Corte axial de TC torácica obtido num paciente do sexo masculino, 44 anos, afro-americano com história de sarcoidose pulmonar diagnosticada há 10 anos sem seguimento posterior. São visíveis bolhas enfisematosas e quistos aéreos, com fibrose e bronquiectasias nas regiões apicais do pulmão, consistentes com estadio IV. A seta indica um possível aspergiloma. Retirado de *Fuhrer et al* (36). 59

Figura 22: Cintigrafia com Gálio-67 num paciente do sexo masculino de 26 anos, com sarcoidose confirmada por biópsia. Observa-se o sinal de “lambda (λ)”, resultante de uma maior captação do radionuclídeo pelas adenopatias paratraqueais direitos e hilares bilaterais. Retirado de *Prabhakar et al* (66). 63

Figura 23: Imagens de PET com FDG (à esquerda), TC torácica (ao meio) e PET-CT (à direita) obtidas em paciente com estadio IV de sarcoidose pulmonar. É possível observar hiperfixação intensa do radiofármaco por massas de fibrose que sugerem a persistência de actividade da doença. Retirado de *Nunes et al* (41). 64

Figura 24: Cintigrafia com Tálzio-201 em repouso (séries A), onde se observam áreas não específicas de menor captação, e após administração de dipiridamol (séries B), onde é visível o fenómeno de distribuição inversa. Retirado de *Chapelon-Abrie et al* (21). 84

Figura 25: Imagem de PET-CT com FDG obtida num paciente do sexo feminino com 51 anos, com suspeita de CS, após jejum nocturno. É observável a captação significativa difusa de FDG no ventrículo esquerdo e mais ligeira e focal no ventrículo direito. Retirado de *Ohira et al* (80). 86

Figura 26: Imagens do ventrículo esquerdo obtidas por CMR. À esquerda, imagem do eixo curto e à direita imagem do eixo longo, obtidas em fase tardia após a administração de gadolínio, com ponderação em T1. É visível a captação tardia da porção basal da parede postero-anterior do ventrículo esquerdo (setas), sugerindo a presença de fibrose ou edema. Retirado de *Nomura et al* (88). 88

Figura 27: Imagens obtidas por CMR com gadolínio, num paciente do sexo masculino de 53 anos, com história de sarcoidose pulmonar em estadio II que se apresentou com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Na imagem A, corte axial, em inversão-recuperação do eixo curto, obtida 10 minutos após a administração de gadolínio, é possível observar captação de contraste nalguns segmentos do miocárdio esquerdo (setas). Na imagem B, corte axial obtido em sequência SSFP do eixo curto no final da sístole, é possível observar regiões do miocárdio com perda de espessura e hipocinéticas (setas) que correspondem às áreas captantes de contraste observadas na imagem A. Retirado de *Smedema et al* (89). 90

Figura 28: Algoritmo de rastreio e diagnóstico de SC em doentes com sarcoidose extracardíaca (80). 92

Índice de tabelas

Tabela 1: Estadiamento da sarcoidose pulmonar baseado na radiografia torácica, sua descrição, percentagem de casos em que cada estadio é encontrado aquando do diagnóstico inicial e de doentes sintomáticos dependendo do estadio (4,32,36).....	45
Tabela 2: Apresentações típicas e atípicas das linfadenopatias intratorácicas na sarcoidose na TC torácica e TCAR.49	
Tabela 3: Envolvimento das diferentes cadeias linfáticas intratorácicas num estudo realizado por <i>Ors et al</i> em 44 doentes com diagnóstico recente de sarcoidose avaliado pela TC torácica e TCAR (61).	50
Tabela 4: Padrões encontrados no parênquima pulmonar através da análise de TC e TCAR torácicas, num estudo efectuado por <i>Ors et al</i> em 45 pacientes com diagnóstico recente de sarcoidose (61).	51
Tabela 5: Manifestações típicas e atípicas encontradas pela TCAR em doentes com alterações do parênquima pulmonar devidas a sarcoidose.....	60
Tabela 6: Grau de confiança do diagnóstico de sarcoidose com base no padrão predominante e achados associados relevantes na TC (55).	61
Tabela 7: Achados da sarcoidose pulmonar observados na TC torácica e sua reversibilidade (espontaneamente ou sob terapêutica).....	62
Tabela 8: Regiões do coração afectadas pela SC por ordem decrescente de frequência (7).	72
Tabela 9: Principais manifestações da SC e suas características essenciais.	76
Tabela 10: <i>Guidelines</i> do “ <i>Japanese Ministry of Health and Welfare</i> ” para o diagnóstico da SC revistas em 2006 (<i>Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders</i>) (77).	77
Tabela 11: Sensibilidade e especificidade de diversos exames complementares de diagnóstico no diagnóstico de envolvimento cardíaco pela sarcoidose (76).	91

1. Resumo

Contexto: A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia desconhecida que pode, virtualmente, envolver qualquer órgão, atingindo mais frequentemente o tórax: 48% dos pacientes apresentam sarcoidose torácica isolada e 90% sofre envolvimento torácico nalgum ponto da evolução da doença. Possui um largo espectro de apresentação e evolução, o que torna o seu diagnóstico difícil e de exclusão.

Objectivo: Revisão das principais manifestações da sarcoidose intratorácica, incidindo na clínica e exames complementares usados no seu diagnóstico, atendendo maioritariamente ao envolvimento dos linfáticos intratorácicos, sistema respiratório e coração.

Métodos: Foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura médica, abrangendo o período de 1995 a 2013, tendo sido seleccionadas publicações em língua inglesa, francesa, espanhola e portuguesa. As pesquisas foram realizadas na base de dados *Pubmed* (www.pubmed.com), *Science Direct* (www.sciencedirect.com), assim como na Biblioteca do conhecimento *online* - *B-On* (www.b-on.pt) com o objectivo de encontrar fontes bibliográficas acerca das manifestações clínicas e ferramentas de diagnóstico da sarcoidose intratorácica, incidindo especialmente no envolvimento dos linfáticos intratorácicos, do sistema respiratório e cardíaco. Seleccionaram-se oitenta e nove fontes bibliográficas.

Foram usadas as seguintes palavras-chave em diferentes combinações: “Sarcoidose intratorácica” (*Intrathoracic sarcoidosis*), “Sarcoidose pulmonar” (*Pulmonary sarcoidosis*), “Sarcoidose cardíaca” (*Cardiac sarcoidosis*), “Manifestações clínicas” (*Clinical manifestations*), “Sintomas” (*Symptoms*), “Diagnóstico” (*Diagnosis*).

Resultados e Conclusão: A sarcoidose, embora seja uma doença multissistémica, afecta especialmente o tórax, sendo que o envolvimento desta região surge na maioria dos doentes nalgum ponto da evolução da patologia. Dado o largo espectro de apresentação da sarcoidose intratorácica e a inexistência de um exame complementar com boa sensibilidade e especificidade para a identificar, o seu diagnóstico constitui um desafio para o clínico. Exige a identificação de dados clínicos, radiológicos e histológicos compatíveis, assim como exclusão de outras hipóteses de diagnóstico, o que pode ser uma tarefa complexa. Apesar disso, a análise cuidadosa dos dados recolhidos na história clínica, estando alerta para as particularidades associadas a esta patologia, a escolha cuidadosa das ferramentas diagnósticas e o conhecimento das suas formas de apresentação, permite um diagnóstico mais acessível. Prevê-se que, com a realização de mais estudos que ajudem a compreender esta patologia e o desenvolvimento dos exames complementares, se abra um caminho mais directo até ao diagnóstico.

Palavras-chave: Sarcoidose, Sarcoidose Intratorácica; Sarcoidose Pulmonar; Sarcoidose Cardíaca; Clínica; Diagnóstico; Imagiologia Torácica.

2. Abstract

Context: Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease, of unknown aetiology, virtually capable of involving any organ, being especially frequent in the thorax: 48% of the patients present with isolated intrathoracic sarcoidosis and 90% suffers from thoracic involvement at some point of the disease course. It has a wide spectrum of presentation and progress, which makes the diagnosis difficult and of exclusion.

Aim: Review the main manifestations of intrathoracic sarcoidosis, regarding the clinic and complementary exams used in its diagnosis, concerning intrathoracic lymph nodes, respiratory system and heart.

Methods: An extensive bibliographical search was performed in medical literature databases, covering the period from 1995 to 2013 and selecting publications in english, french, spanish and portuguese languages. The chosen databases were Pubmed (www.pubmed.com), Science Direct (www.sciencedirect.com) and Biblioteca do conhecimento online – B-on (www.b-on.pt), aiming to find bibliographical references about the clinical manifestations and diagnostic tools of intrathoracic sarcoidosis, regarding mainly the intrathoracic lymph nodes, respiratory system and heart involvement. Eighty nine references were selected.

The following key-words were used in different combinations: “Intrathoracic sarcoidosis”, “Pulmonary sarcoidosis”, “Cardiac sarcoidosis”, “Clinical manifestations”, “Symptoms” and “Diagnosis”.

Results and Conclusion: Sarcoidosis, despite being a multisystemic disorder, it mainly involves the thorax, appearing in this region at some point of the disease course in most of the patients. Given the wide spectrum of presentation of this condition, its diagnosis can be challenging. Demanding the identification of clinical, radiologic and histologic data, as well the exclusion of other diagnostic hypothesis, what can be a complex task.

In spite of that, the careful analysis of the clinical history data, the awareness of the particularities associated with this disease, the considered choice of the diagnostic tools and the knowledge of its presentations forms, allows a more reachable diagnosis.

It's expected that, with further research that improves the comprehension of this disorder and the development of diagnostic techniques, the diagnostic pathway becomes easier.

Key-words: Sarcoidosis; Intrathoracic Sarcoidosis; Pulmonary Sarcoidosis; Cardiac Sarcoidosis; Clinical manifestations; Diagnosis; Chest Imaging.

3. Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de etiologia desconhecida (1–3) que pode, virtualmente, envolver qualquer órgão (4,5). Atinge mais frequentemente o tórax, sendo observada afecção torácica isolada em 48% dos pacientes com sarcoidose (6), podendo existir envolvimento pulmonar em 90 a 95% dos casos (6,7).

A sarcoidose apresenta também especial predileção pelo pulmão, representando a mais frequente das patologias do interstício pulmonar (5) e sistema linfático intratorácico (4).

O envolvimento pulmonar constitui a apresentação mais comum, estando presente em 95% dos casos (6). Dos pacientes com sarcoidose, 75 a 80% apresentam linfadenopatia hilar e mediastínica (8).

A sarcoidose intratorácica abrange ainda o envolvimento cardíaco, entidade bastante menos frequente do que as anteriormente referidas, sendo clinicamente evidente em 5% dos pacientes com sarcoidose (2,9–11), embora seja encontrada num quarto dos doentes autopsiados (9,10,12). Apesar da sua menor frequência, constitui risco de vida para o doente com sarcoidose (13), pelo que não pode ser descurada.

O envolvimento extrapulmonar está presente em 30% destes doentes. Por ordem decrescente de frequência, cutâneo (excluindo o eritema nodoso), linfático, ocular, hepático, eritema nodoso, esplênico, neurológico, das glândulas salivares, da medula óssea, do metabolismo do cálcio, otorrinolaringológico, cardíaco, renal e, finalmente, ósseo, articular e muscular (6).

O termo “sarcoidose” foi primeiramente usado em 1899, quando o dermatologista norueguês *Cæsar Boeck* o empregou para designar nódulos cutâneos que se caracterizavam, histologicamente, por (9) “focos bem definidos de células epitelióides com núcleos de tamanho grande e cor pálida, constituídos também por células gigantes” (14). Sendo que este aspecto se assemelhava ao do sarcoma, denominou a patologia de (9) “Lesão Sarcóide Múltipla Benigna da Pele”(14).

Em termos epidemiológicos, a sarcoidose apresenta, consoante a área geográfica, idade, sexo e raça, uma grande variedade de valores de incidência (4). Exemplificando, foi observada uma incidência de 5 a 40 casos por cada 100.000 pessoas nos países do Norte da Europa, ao passo que no Japão, a incidência é de 1 a 2 casos por cada 100.000 pessoas. Esta variabilidade está provavelmente relacionada com a exposição a diferentes factores ambientais, genéticos e outros elementos predisponentes (9), sendo também consequência dos vários obstáculos que os estudos epidemiológicos desta patologia enfrentam, nomeadamente o facto de não existirem critérios de diagnóstico específicos para a sua identificação (15,16), a variabilidade de apresentação que a caracteriza, e a inexistência de uma ferramenta diagnóstica sensível e específica (16). Em termos de prevalência, os valores encontrados são também muito diversificados, variando de 1,33 (em populações caucasianas europeias) a 47 casos por cada 100.000 pessoas na América do Norte (em populações afro-americanas), a 64 casos por cada 100.000 pessoas nos países escandinavos (5). A mortalidade varia entre 1 e 5% (16).

Actualmente ainda não está confirmada nenhuma causa específica para esta doença, apesar dos numerosos esforços. Múltiplos factores poderão contribuir para que assim seja, nomeadamente a hipótese de a sarcoidose não ser uma doença única, com uma causa exclusiva e a possibilidade de, representando uma só entidade, ter uma

etiologia multifactorial, que conjugue diferentes antigénios e eventualmente factores coadjuvantes (4).

Uma das suas principais características consiste no facto de possuir um largo espectro de apresentação clínica e evolução (1). Além disso, embora existam apresentações típicas de sarcoidose, nenhuma é específica desta patologia (17). Por este motivo, o seu diagnóstico é de exclusão (11), sendo impossível excluir em absoluto outras hipóteses. O diagnóstico baseia-se, necessariamente, numa correlação entre o quadro clínico e os achados radiológicos, apoiados e confirmados finalmente pelos dados histológicos (18), não esquecendo a exclusão de patologias com manifestações semelhantes (16). Existem alguns casos de sarcoidose com apresentação típica que dispensam a confirmação histológica do diagnóstico, nomeadamente a síndrome de Löfgren (17).

Segundo um estudo efectuado por *Wirnsberger et al*, em 1026 pacientes diagnosticados com sarcoidose, retrospectivamente, apenas em 57% destes, a sarcoidose foi sugerida como diagnóstico inicial. As outras hipóteses de diagnóstico colocadas à partida incluíam um largo espectro de patologias, incluindo algumas do foro psicológico. Além disso, num quarto dos doentes, apenas após 3 meses foi colocado o diagnóstico correto, sendo que noutros 25% levou mais de um ano, dados que demonstram quão desafiante pode ser diagnosticar esta patologia (19).

O curso clínico é variável assim como o prognóstico. Em dois terços dos pacientes, a doença regride espontaneamente, evoluindo para a cronicidade em 10 a 30% dos casos (16).

Em suma, embora a sarcoidose se trate de uma doença relativamente infrequente, tendo na maioria dos casos uma evolução benigna, com resolução

espontânea e bom prognóstico (11), é fundamental conhecer algumas ferramentas que possam facilitar o seu diagnóstico, especialmente no que respeita à sarcoidose intratorácica, a mais comum. Deste modo, serão apontadas as principais apresentações desta patologia, assim como os principais exames complementares que nos podem colocar na pista do seu diagnóstico, incidindo especialmente na sarcoidose pulmonar, dos gânglios linfáticos intratorácicos e cardíaca.

4. Materiais e métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão realizou-se uma extensa pesquisa bibliográfica em diversas bases de dados, abrangendo as publicações de 1995 a 2013.

A bibliografia seleccionada continha fontes em língua inglesa, francesa, espanhola e portuguesa. As pesquisas foram realizadas na base de dados *Pubmed* (www.pubmed.com), *Science Direct* (www.sciencedirect.com), assim como na Biblioteca do conhecimento *online* - B-On (www.b-on.pt).

Foram efectuadas múltiplas pesquisas em cada base de dados. As primeiras pesquisas usaram as seguintes palavras-chave em diferentes combinações: “Sarcoidose intratorácica” (*Intrathoracic sarcoidosis*), “Sarcoidose pulmonar” (*Pulmonary sarcoidosis*), “Sarcoidose cardíaca” (*Cardiac sarcoidosis*), “Manifestações clínicas” (*Clinical manifestations*), “Sintomas” (*Symptoms*), “Diagnóstico” (*Diagnosis*).

Foram feitas pesquisas mais específicas em determinadas áreas, cuja informação recolhida noutras fontes não era suficiente ou não era suficientemente esclarecedora. Foram seleccionadas oitenta e nove referências bibliográficas.

Os critérios de inclusão usados foram a detecção das palavras-passe enunciadas acima e a data de publicação do artigo, dentro das opções disponíveis, dando

preferência aos mais recentes, combinado com a escolha de um autor que tenha várias publicações na área e, finalmente, com a língua do artigo, limitado a inglês, francês, espanhol e português, dando preferência à primeira e última.

Após a pesquisa nas referidas bases de dados recorrendo às palavras-chave e aplicando os critérios de inclusão acima expressos, procedeu-se a à leitura dos títulos e resumos dos resultados da pesquisa, optando por aqueles que pareciam ter informação relevante acerca das manifestações da sarcoidose intratorácica, nomeadamente clínicas, assim como nos exames complementares e posterior diagnóstico da patologia ou, eventualmente, dados importantes para a compreensão de qualquer um destes pontos ou da patologia em si.

Neste artigo são revistas as principais manifestações clínicas da sarcoidose intratorácica, assim como a sua apresentação nos vários exames complementares de diagnóstico ao dispor e posterior caminho para o diagnóstico. Foi feito um esforço no sentido de, sempre que possível, apoiar as informações citadas com dados retirados de outras fontes e estudos, de preferência aqueles com amostras de maior tamanho, métodos fiáveis e de publicação mais recente.

5. Desenvolvimento

5.1. História clínica e diagnóstico diferencial

Dado o desafio que o diagnóstico da sarcoidose nos coloca, não só o conhecimento dos sinais, sintomas e das manifestações nos exames complementares de diagnóstico são úteis, mas também outros dados recolhidos na história clínica podem ser de grande ajuda. A familiarização com a epidemiologia desta doença, assim como os factores de risco conhecidos para o seu desenvolvimento podem colocar-nos na pista do diagnóstico. É também fundamental a documentação da história socioprofissional, com eventual pesquisa de exposição ocupacional a factores de risco, contexto epidemiológico do paciente, incluindo condições da habitação, contacto com animais, viagens recentes, entre outros, e ainda averiguação de antecedentes pessoais de doença maligna, pulmonar ou cardíaca.

A recolha destes dados deverá possibilitar a segregação de alguns dos principais diagnósticos diferenciais da sarcoidose intratorácica: no que respeita ao envolvimento pulmonar, infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, outras micobactérias e fungos, pneumonite de hipersensibilidade, granulomatose de *Wegener*, pneumoconioses como a beriliose e a silicose e doenças linfoproliferativas, como o linfoma (8,20); relativamente ao envolvimento cardíaco, a doença coronária isquémica e a cardiopatia hipertensiva (21).

5.1.1. História clínica

5.1.1.1. Epidemiologia

A sarcoidose pode surgir em qualquer idade ou raça. Apesar disso, é mais frequente entre os 20 e os 39 anos, na maioria das vezes, antes dos 50 anos de idade (9),

sendo raro o diagnóstico antes dos 15 anos de idade e após os 70, tratando-se, por isso, de uma doença do adulto jovem. De notar que nalgumas populações, nomeadamente em escandinavos e japoneses, foi identificado um segundo pico de incidência, em indivíduos do sexo feminino, aproximadamente após os 50 anos de idade (16).

No que respeita à raça, é mais frequente em afroamericanos do que em caucasianos, sendo que os primeiros apresentam um maior risco de cronicidade e mortalidade (9), tal como os asiáticos (2).

5.1.1.2. Factores de risco

Embora não exista ainda uma etiologia definida para o aparecimento da sarcoidose, foram encontradas algumas associações entre o aparecimento da sarcoidose e a exposição a determinados factores ambientais.

O estudo ACCESS, embora não tenha conseguido estabelecer uma relação entre um único factor ambiental e o surgimento desta doença, verificou que alguns factores poderão estar associados a risco para o desenvolvimento desta patologia. Designadamente a exposição ocupacional a insecticidas, no ambiente agrícola ou industrial, a profissão agrícola, a exposição a ambientes com bolores ou “cheiro a mofo”, usualmente associado à exposição a bioaerossóis e a utilização de ar condicionado no domicílio (3).

A corroborar a hipótese da associação entre a exposição ocupacional e o aparecimento da sarcoidose, um estudo realizado por *Izbicki et al* nos bombeiros do Corpo de Bombeiros de Nova Iorque, que participaram nas operações de salvamento dos ataques terroristas ao *World Trade Center* em 2001 e que apresentavam radiografia torácica sugestiva do diagnóstico de sarcoidose, demonstrou maior incidência de doença

pulmonar granulomatosa “*sarcoid-like*”, comparativamente aos dados dos 15 anos anteriores ao ataque terrorista, nos bombeiros do referido departamento (22).

Verificou-se ainda que o aparecimento de sarcoidose era mais frequentemente observado em não-fumadores (3).

Quanto à influência dos antecedentes familiares de sarcoidose no aparecimento desta doença, de acordo com um estudo realizado por *Rybicki et al*, verificou-se maior probabilidade de diagnóstico em indivíduos com familiares de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de sarcoidose, sendo cinco vezes mais frequente em pacientes com sarcoidose que referissem história de sarcoidose em pais ou irmãos. Apesar disso, o risco de desenvolver a doença, tendo história familiar da mesma, ou de familiares com sarcoidose possuírem a patologia, é de 1% em ambas as situações, o que significa que provavelmente não será necessária a vigilância dos familiares de um indivíduo diagnosticado. O que não invalida que factores genéticos estejam envolvidos na etiologia da doença. De salientar que, quando existem antecedentes familiares de sarcoidose, a raça branca apresenta um risco relativo de desenvolvimento da doença muito superior comparativamente à raça afroamericana (23).

5.1.1.3. Apresentação clínica

A apresentação clínica da sarcoidose é altamente variável (5) e dependente de vários factores epidemiológicos, nomeadamente a idade, sexo e raça do doente mas também a duração da doença (4), a rapidez de instalação e os órgãos envolvidos (5). Não fazendo a distinção entre sarcoidose torácica e extratorácica, esta doença é, muito frequentemente, assintomática (cerca de 50% dos casos (24)), sendo o diagnóstico muitas vezes acidental (2), o mais usual em pacientes caucasianos. Motivo pelo qual a frequência desta apresentação está provavelmente subestimada (11).

Nos casos em que a sarcoidose não é assintomática, pode apresentar-se através de um quadro de sintomas constitucionais inespecíficos, o que acontece em cerca de um terço dos pacientes (11,25) sendo mais comum em afroamericanos. Estes sintomas incluem: febre, usualmente baixa, embora possa atingir valores elevados na ordem dos 40 °C, reportada em 31% dos casos num estudo efectuado por *Behbehani et al*, em 142 pacientes diagnosticados com sarcoidose (25); perda de peso, não ultrapassando normalmente os 2 a 6 quilogramas nos 2 a 4 meses anteriores, (reportada em 26,8% dos casos por *Wirnsberger et al* em 1026 pacientes com sarcoidose (19)) ; astenia, que pode ser marcada, reportada por *Wirnsberger et al* em 77,1% dos pacientes no momento do diagnóstico, por vezes incapacitante (19) e sudorese nocturna (11). É importante salientar que outras das queixas relatadas consistiam precisamente em sintomas depressivos (21,2%), aumento das necessidades de sono (51,6%) e ainda sintomas de tensão muscular (30,9%) (19).

Além deste quadro, esta patologia pode manifestar-se por sintomas e sinais específicos de órgão, o que, tratando-se de uma doença multissistémica, pode originar quadros variáveis (11), com manifestações isoladas do envolvimento de um sistema ou síndromes com afecção de diferentes sistemas.

Um dos exemplos é a síndrome de Löfgren. Esta síndrome é mais frequente em indivíduos do sexo feminino com origem nos países nórdicos, sendo mais rara entre afroamericanos (26).

As manifestações clínicas que definem esta síndrome variam ligeiramente. Segundo a maioria dos autores é constituída pela presença de eritema nodoso, linfadenopatia hilar bilateral e artralgia e/ou artrite (11,26) (Figura 1). Existem outros sintomas que se lhe podem associar, nomeadamente febre, mialgias, mal-estar geral,

perda de peso (11) e uveíte anterior (27). De salientar que existe uma variante reconhecida desta síndrome que associa somente a linfadenopatia hilar bilateral e a inflamação periarticular da articulação tibiotársica, não exibindo eritema nodoso (26). A afecção articular é útil no diagnóstico diferencial com outras causas de eritema nodoso, pois sugere a presença de síndrome de Löfgren (28).

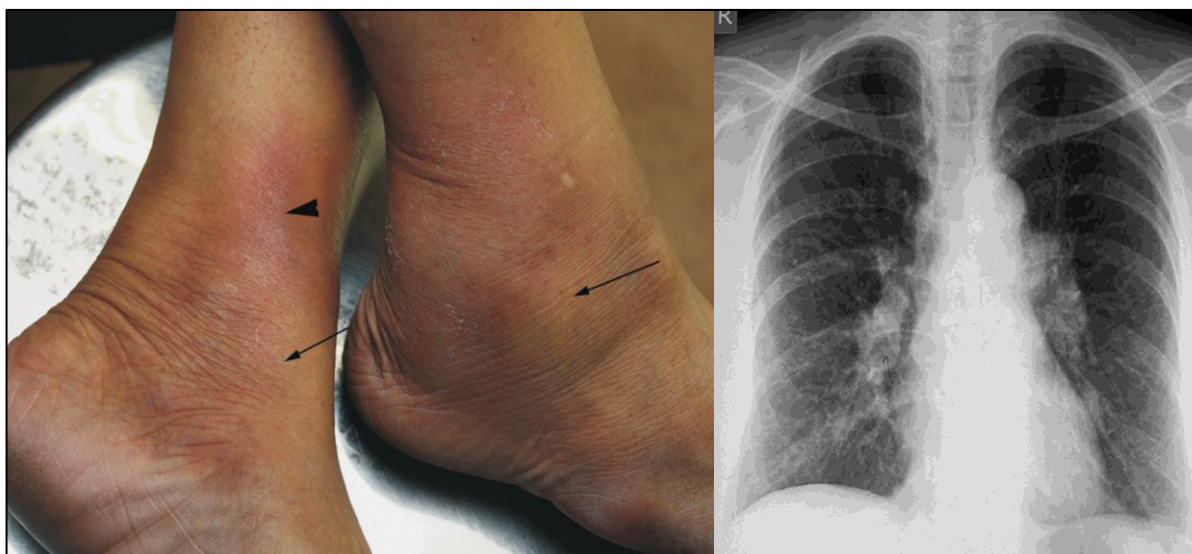


Figura 1: Síndrome de Löfgren. À esquerda, doente do sexo feminino com artrite bilateral da articulação tibiotársica (setas) e eritema nodoso (cabeça de seta). À direita, radiografia torácica da mesma paciente, onde se observam adenopatias hilares bilaterais. Retirado de *Sharma et al* (29).

Segundo um estudo realizado por *Mañá et al*, em 186 pacientes com síndrome de Löfgren, o sintoma mais comumente encontrado, em 68% dos indivíduos, foi a artralgia, seguida da febre, presente em 38% dos casos e dos sintomas respiratórios, como tosse ou dispneia, encontrados em 13% das situações (30). Esta síndrome é tida como uma entidade com bom prognóstico, que usualmente regride espontaneamente em cerca de três meses (26).

Convém ainda acrescentar que a apresentação clínica da sarcoidose pode ser de início súbito ou, pelo contrário, ser de instalação insidiosa. A primeira é mais frequente

em indivíduos de raça branca e pode apresentar-se, precisamente, sob a forma de síndrome de Löfgren (11).

5.2.Sarcoidose intratorácica

Como já foi referido, a sarcoidose é uma patologia multissistémica que pode afectar qualquer órgão. Apesar disso, é clara a sua preferência pela localização torácica, ocorrendo isoladamente em 48% dos doentes, existindo afecção pulmonar, isolada ou não, em 95% dos casos (6). Em 85 a 90% dos casos de manifestações extratorácicas existe envolvimento pulmonar concomitante (31).

5.2.1. Sarcoidose pulmonar e dos gânglios linfáticos intratorácicos

5.2.1.1. Manifestações clínicas

Usualmente o exame objectivo pulmonar não apresenta quaisquer alterações (32), nomeadamente a presença de ralas à auscultação pulmonar ou a presença de hipocratismo digital, ao contrário do que acontece com outras patologias do interstício pulmonar (11).

A sarcoidose pode afectar as vias aéreas, quer as supraglóticas, como são as fossas nasais e faringe, quer a laringe, quer as infraglóticas, como a traqueia e os brônquios e bronquíolos (33,34). A primeira está presente em 5 (34) ou 6% dos pacientes com sarcoidose, já a segunda é bastante rara, sendo a sua incidência de apenas 1,2% dos casos (33). Finalmente, a sarcoidose das vias aéreas infraglóticas apresenta um aumento da incidência à medida que se avança na árvore respiratória, sendo mais comum nos brônquios lobares, segmentares e subsegmentares do que na traqueia e brônquios principais (33).

Centrando a atenção nas vias aéreas infraglóticas, nomeadamente na traqueia e brônquios, existe um vasto leque de sintomas que o seu envolvimento pela sarcoidose pode originar dependendo da localização, dimensões e tipo de lesões (33).

A afecção traqueal é pouco frequente e usualmente deve-se à compressão extrínseca pelas adenopatias adjacentes ou à presença de granulomas na mucosa ou submucosa (7), embora raramente seja visto envolvimento desta porção das vias aéreas (33).

. A presença de granulomas na traqueia ou brônquios principais raramente origina sintomas obstrutivos significativos ou disfunção das vias aéreas por si só, embora tenham sido relatados alguns casos em que o envolvimento dos brônquios principais pela sarcoidose causou estenose dos mesmos e ainda alterações do débito inspiratório ou expiratório na espirometria (33).

O sintoma mais observado é a tosse. Para avaliar melhor qual o nível de obstrução da via aérea poderá ser útil a realização da história clínica, com a análise dos sintomas e exame físico, juntamente com as PFR (Provas de Função Respiratória) e a broncoscopia (33).

Os brônquios mais distais, nomeadamente os segmentares e subsegmentares, assim como os bronquíolos podem sofrer envolvimento na sarcoidose. Tanto nas pequenas vias aéreas, como nas mais proximais, é possível a observação de inflamação da mucosa. Pode estar presente bronquiolite, fenómenos de hiperreactividade brônquica e hemoptises (33) .

Algumas das complicações da sarcoidose brônquica são a broncomalácia e o colapso brônquico no final da expiração (7).

Já o envolvimento dos nódulos linfáticos intratorácicos é muito comum, sendo que é encontrada adenopatia hilar bilateral associada a adenopatias paratraqueais direitas em 50 a 85% dos casos. A primeira, em doentes assintomáticos, deve levantar a suspeita de sarcoidose, pois em grande parte das situações, é esse o diagnóstico correcto (13).

As adenopatias típicas desta patologia, raramente causam sintomas. Invulgarmente pode assistir-se à compressão da artéria pulmonar ou da via aérea ou, excepcionalmente, à formação de um quilotórax (34).

Passando ao parênquima pulmonar, assiste-se ao seu envolvimento em 25 a 50% dos pacientes com sarcoidose (8).

Os granulomas podem estar presentes em qualquer local do parênquima pulmonar, no entanto, existe uma predilecção por determinadas regiões. São especialmente frequentes ao longo dos feixes broncovasculares, o que explica a possibilidade de encontrar estas lesões através da broncoscopia em 60% dos doentes e destes pacientes poderem desenvolver HP (hipertensão pulmonar) ou doença pulmonar obstrutiva crónica (13).

As lesões são também comuns nos andares mais superiores do pulmão (8), mais propriamente nos dois terços superiores (13). Sendo afectados com maior intensidade os segmentos posteriores e apicais (dado especialmente evidente na fase em que existe fibrose pulmonar) e as regiões mais centrais do pulmão, em oposição às mais periféricas (8).

Frequentemente, a sarcoidose pulmonar é assintomática, situação que pode ser observada até 60% dos casos (13), sendo esta a apresentação mais prevalente em

indivíduos de raça branca. O diagnóstico é feito acidentalmente através de uma radiografia torácica (13,35).

Quando tal não acontece, as manifestações são usualmente inespecíficas (13) e variáveis, podendo depender da estrutura pulmonar afectada (34). A segunda apresentação mais frequente consiste num quadro respiratório, que leva à realização de radiografia torácica e posteriormente ao diagnóstico (35). Os sintomas vão desde dispneia, o principal sintoma do envolvimento do parênquima (34), e tosse (13) usualmente seca (36), mais comuns, a dor ou desconforto torácico, de localização subesternal e de tipo pleurítico (13) ou difusa e inespecífica (36). Pode ainda observar-se hemoptises, sugestiva de bronquiectasias ou aspergiloma, uma das complicações da sarcoidose pulmonar (36). Alguns destes sintomas podem dever-se também a afecção dos músculos respiratórios (34) .

Num estudo efectuado por *Winsberger et al*, em 1026 pacientes com sarcoidose, 75,1% referiram sintomas de dispneia no momento do diagnóstico, assim como 53,4% salientaram tosse na mesma altura. A dor torácica estava presente em 37,3% dos casos (19). Segundo *Behbehani et al*, num estudo com 142 pacientes, foi a tosse o sintoma mais prevalente, presente em 77,5% dos doentes, seguida da dispneia, reportada em 54,2% dos casos. Foi reportada a existência de dor torácica em 16,2% dos casos (25).

É preciso lembrar que muitos pacientes com envolvimento do parênquima pulmonar não têm qualquer sintomatologia e, por vezes, não apresentam também tradução na radiografia torácica. Esta é, precisamente, uma das características interessantes da sarcoidose, não existem alterações significativas nas queixas dos pacientes com a progressão do estadio da patologia (34).

Cerca de 10 a 30% dos doentes desenvolvem doença pulmonar crónica, que pode evoluir para insuficiência respiratória grave, principal causa de morte dos doentes ocidentais com sarcoidose (11), representando três quartos do total de mortes por esta patologia (13). Como principais causas do desenvolvimento de insuficiência respiratória figuram a fibrose pulmonar, HP e as complicações infecciosas, nomeadamente a aspergilose (32).

5.2.1.2. Complicações da sarcoidose pulmonar

Hipertensão pulmonar

A HP é definida por uma pressão arterial média na artéria pulmonar (PMAP) de 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg com o exercício (37), medida através da cateterização do coração direito (38).

Trata-se de uma complicação rara mas grave da sarcoidose (39). A sua prevalência em doentes com envolvimento pulmonar não está bem estabelecida (38), segundo alguns autores situa-se entre 1 e 28% (40), ou entre 1 a 6% para uns (38), não chegando a atingir valores de 5% para outros (39). A grande variabilidade nestes valores deve-se provavelmente a disparidade de critérios e de selecção de populações para estudo (2,38).

A prevalência da HP varia significativamente dependendo do estadio em que o doente se encontra, sendo que é reportada mais frequentemente em estadios avançados da doença, embora não seja exclusiva destas fases (41), e em doentes sintomáticos (38). De notar que, apesar disso, pode até estar presente sem alterações na radiografia torácica. Em doentes a aguardar transplante pulmonar atinge valores de 74% (41), sendo um preditor de morte neste grupo (2).

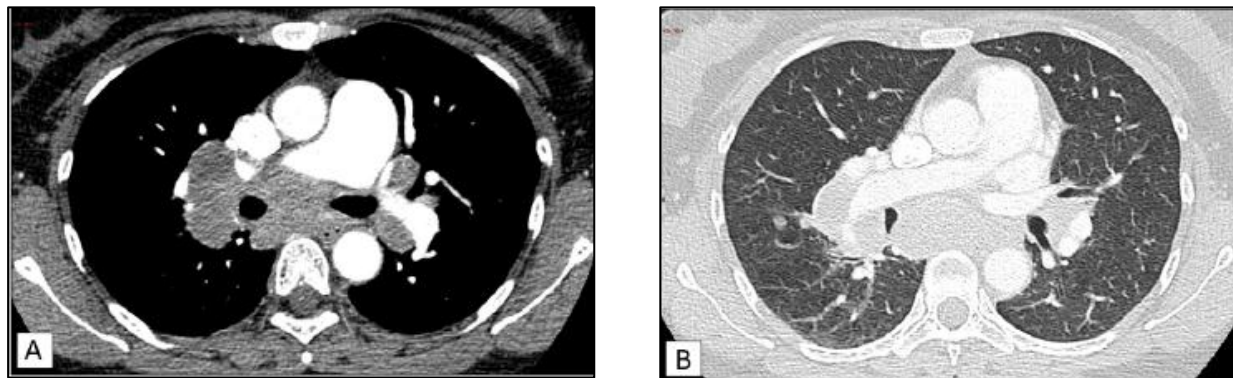


Figura 2: TC torácica onde é possível observar várias adenopatias que comprimem extrinsecamente a artéria pulmonar direita, aumentando significativamente o calibre do tronco pulmonar em comparação com a artéria aorta (imagem A). Não existe envolvimento do parênquima pulmonar associado (imagem B). Este fenómeno é muito mais frequente em pacientes com doença de longa evolução, na qual existe fibrose e calcificação das adenopatias, e estadio IV. Retirado de *Nunes et al* (38).

Na classificação clínica da HP, a associada à sarcoidose pulmonar é incluída na “HP com origem em mecanismos multifactoriais não esclarecidos” (42). De facto, pensa-se que o mecanismo gerador desta complicação seja multifactorial (40), não se encontrando ainda bem estabelecido. Existem, apesar disso, vários mecanismos propostos para explicar o seu aparecimento, designadamente a destruição dos capilares pulmonares distais pelo processo de fibrose e/ou pela hipoxémia crónica, a compressão extrínseca das artérias pulmonares pelas adenopatias (41) (Figura 2), particularmente a nível proximal por adenopatias hilares, vasoconstrição pulmonar por factores vasoactivos, envolvimento granulomatoso das arteríolas pulmonares e obstrução das veias pulmonares por granulomas (2).

A HP associada à sarcoidose é usualmente ligeira a moderada, podendo originar sintomatologia somente durante o exercício (2). A suspeita clínica da sua presença é dificultada na medida em que a sintomatologia pode ser mascarada pelo próprio envolvimento pulmonar pela sarcoidose (38) e também pelo facto de estes sintomas estarem muitas vezes presentes em doentes sem HP (43).

Deve suspeitar-se da presença de HP em doentes com diagnóstico de sarcoidose que apresentem dispneia de esforço progressiva inexplicada (2,43), o sintoma mais frequente, com diminuição da tolerância ao exercício e hipoxémia, especialmente se a sua gravidade não estiver de acordo com o grau de envolvimento do parênquima pulmonar (43).

Poderá ainda observar-se tosse, toracalgia e palpitações (43). Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita estão presentes em 25% destes pacientes (38), como edema dos membros inferiores e síncope (43), especialmente com o exercício, além de achados no exame objectivo, nomeadamente um desdobramento do segundo tom cardíaco, um componente P2 mais intenso deste tom, um sopro holossistólico resultante da insuficiência tricúspide ou ainda um sopro diastólico resultante da insuficiência da válvula pulmonar (38).

Neste quadro sintomatológico devem ainda considerar-se outras hipóteses para o justificar, nomeadamente obstrução das vias aéreas de grande calibre, doença do foro cardíaco, quadro depressivo e anemia (43).

A confirmação do diagnóstico baseia-se em alguns achados na TC (Tomografia Computorizada) torácica que possam levantar a suspeita diagnóstica, nomeadamente um diâmetro superior a 29 mm da artéria pulmonar ou uma razão superior a um 1 entre os diâmetros da artéria pulmonar e da aorta ascendente, assim como no ecocardiograma com doppler e na cateterização do coração direito (39).

Uma vez confirmada, é essencial que se excluam ainda outras causas de HP, nomeadamente tromboembolismo pulmonar (38).

A HP está associada a uma maior morbidade (38) e a um prognóstico sombrio, com 59% de taxa de sobrevivência aos 5 anos após o diagnóstico (41) comparativamente a 96,4% em doentes com sarcoidose sem HP (2).

Micetomas

Os micetomas ocupam usualmente cavidades preexistentes, nomeadamente os quistos aéreos ou bolhas enfisematosas presentes no pulmão (39), mais frequentes nos lobos superiores (24), que oferecem condições favoráveis à colonização por fungos (8).

A sarcoidose pulmonar é uma das doenças pulmonares mais frequentemente associada ao aparecimento de micetomas, especialmente no estadio IV, surgindo em 53% dos pacientes com evolução crónica da doença e quistos aéreos. O aspergiloma é o mais usualmente observado. A sua aparência clássica consiste numa lesão cavitária com uma massa intracavitária (8), bem definida e homogénea (39), formada por uma colecção de hifas fúngicas (8). É possível observar a movimentação do aspergiloma com a mudança de posição do doente entre aquisições de imagem (39), o que é suspeito deste diagnóstico. O espessamento pleural próximo a uma região com quistos aéreos precede habitualmente o aparecimento do aspergiloma (8).

Embora frequentemente assintomático, o aspergiloma é a causa principal de hemoptises na sarcoidose pulmonar, que pode ser suficientemente profusa para ameaçar a vida. Outras causas de hemoptises incluem a erosão de uma artéria pulmonar devido a uma lesão sarcóide necrotizante, bronquiectasias e determinadas lesões endobrônquicas (39).

5.2.1.3. Diagnóstico da sarcoidose pulmonar e ganglionar

a. Vias aéreas

Provas de função respiratória

Somente 20% dos pacientes com estadio I na radiografia torácica apresentam alterações nas PFR, ao passo que nos restantes estadios são observadas em 40 a 70% dos pacientes (44).

A espirometria tem a capacidade de avaliar a limitação do fluxo aéreo, assim como a VC (*Vital Capacity*). Considerou-se, no entanto, que estes parâmetros não eram suficientes para avaliar correctamente as alterações da função pulmonar na sarcoidose, pelo que se aconselha a avaliação de outros (45) que serão discutidos adiante.

O achado mais típico da sarcoidose nas PFR é o padrão restritivo (40).

Os testes mais sensíveis para avaliar este padrão são a DL_{CO} (*Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*) e a medição da VC (44) e da TLC (*Total Lung Capacity*), por ordem de sensibilidade (45). As PFR apresentam resultados mais fiáveis quando realizadas sob exercício, comparativamente com as efectuadas em repouso (44).

No entanto, ao contrário do que seria de esperar numa doença do interstício pulmonar como a sarcoidose (13), também o padrão obstrutivo pode estar presente (46).

O padrão restritivo está presente em 6 a 100% dos pacientes, o padrão obstrutivo em 4 a 67% e um padrão misto é encontrado em 2 a 19% dos casos.

As frequências de cada um dos padrões variam bastante conforme o estudo considerado, o que se deve provavelmente à heterogeneidade clínica da sarcoidose em

diferentes populações, diferentes critérios para definir o padrão encontrado e inclusão de pacientes em diferentes estádios em estudos distintos (47).

Segundo o estudo ACCESS, 31,2% dos pacientes apresentava uma FVC (*Forced Vital Capacity*) inferior a 80% do previsto. Adicionalmente, 20,3% dos doentes demonstrava um FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) inferior a 70% (6). A hiperreatividade brônquica foi encontrada em cerca de um quarto dos doentes (44), estando associada ao envolvimento endobrônquico (48).

O envolvimento endobrônquico pode originar uma obstrução ao fluxo aéreo, constituindo, segundo alguns estudos, o principal achado nos testes de função pulmonar. Este padrão pode ainda estar presente devido à distorção brônquica resultante da fibrose (13) e também devido à fibrose peribrônquica e peribronquiolar. De referir que o padrão obstrutivo é mais frequente em pacientes afroamericanos, comparativamente aos doentes europeus, americanos e japoneses (33).

Num estudo realizado em 228 pacientes por *Handa et al*, 8,8% apresentavam uma relação FEV1/FVC (*Forced expiratory volume in 1 second/Forced vital capacity*) inferior a 70%, ou seja, existência de obstrução respiratória. A limitação do fluxo aéreo apresentava-se irreversível, pois não sofria alterações significativas após broncodilatador. A relação FEV1/FVC mantinha-se também abaixo dos 70%. Segundo os autores, a maior frequência de obstrução respiratória correlacionou-se com o estadios mais avançado na radiografia torácica (estadio IV), idade mais avançada, hábitos tabágicos e alguns achados imagiológicos, nomeadamente espessamento broncovascular e maior frequência de opacidades pulmonares (49). A obstrução respiratória constitui um critério de mau prognóstico, associando maior taxa de morbidade, maior incidência

de sintomas respiratórios e estadio IV na radiografia torácica (4), além de maior risco de morte (47).

Finalmente, foi demonstrado que os pacientes com sarcoidose podem mostrar afecção das pequenas vias aéreas na espirometria, sendo a obstrução destas mais frequentemente encontrada do que a das grandes vias aéreas (47). Verificou-se uma diminuição do MEFV (*Maximum Expiratory Flow Rate*) aos 50 e 25% da VC, achado encontrado em 62% dos doentes num estudo realizado em 39 pacientes não fumadores com sarcoidose do parênquima pulmonar (33). De notar que, apesar de tudo, estes parâmetros são considerados algo inespecíficos. A utilização da TCAR (Tomografia Computorizada de Alta Resolução) pode mostrar-se útil na avaliação deste tipo de envolvimento (47).

No que toca à DL_{CO} , é um parâmetro que aparece diminuído na sarcoidose, o que está de acordo com o padrão restritivo típico desta patologia (47).

A DL_{CO} e a dessaturação de oxigénio arterial durante o exercício foram considerados os parâmetros funcionais que apresentavam melhor correlação com a extensão e severidade das lesões da sarcoidose, quer por avaliação patológica, quer por avaliação pela TCAR. Adicionalmente, a DL_{CO} demonstrou também boa correlação com a presença de alterações das trocas gasosas durante o exercício, particularmente na diminuição da pressão de oxigénio.

Segundo *Lamberto et al*, as alterações da DL_{CO} nos doentes com sarcoidose devem-se especialmente à alteração do componente *Dm* (*Alveolar Membrane Capillary Diffusing Capacity*), em pacientes com ou sem fibrose pulmonar, sendo que o componente *Vc* (*Pulmonary Capillary Blood Volume*) se apresentou somente com

ligeiras anomalias. O *Dm* foi considerado o melhor preditor de alterações das trocas gasosas durante o exercício físico realizado com o paciente em repouso (50).

Num estudo realizado por *Rasheed et al* em 142 pacientes com sarcoidose, 77% apresentavam diminuição da DL_{CO} , sendo que em 15% esta constituía a única anomalia nas PFR (45).

Os testes de função pulmonar apresentam apenas uma correlação ligeira com os achados da radiografia torácica. No entanto, estes dados são importantes na avaliação da evolução da doença, tornando importante a sua recolha numa avaliação inicial (40).

Broncoscopia e biópsia endobrônquica

A broncoscopia desempenha um papel importante no diagnóstico e seguimento da sarcoidose das vias aéreas. Juntamente com a BEB (Biópsia Endobrônquica) e BTB (Biópsia Transbrônquica) foi proposta como técnica de escolha para o diagnóstico da sarcoidose pulmonar, embora a sua acuidade diagnóstica (40 a 90%) dependa fortemente do operador, o que levanta a necessidade de lhe associar outras técnicas diagnósticas (51).

Além de permitir a visualização directa das vias aéreas, com identificação de eventuais lesões macroscópicas (41), possibilita ainda a realização de outras técnicas, nomeadamente o LBA (Lavado Broncoalveolar), a BTB e a BATB (Biópsia aspirativa transbrônquica) por agulha, importantes ferramentas diagnósticas (33).

Foram detectadas anomalias broncoscópicas em 60% dos doentes com sarcoidose. As alterações podem estar disseminadas pelas vias aéreas ou limitadas a determinadas áreas (33).

Os achados possíveis preenchem um largo espectro de possibilidades, indo desde uma “retinalização” da mucosa, pelo aumento da vascularização, ao seu espessamento, ulceração ou atrofia, passando pela presença de formações em placa, verrucosas, vesiculares ou ainda nodulares (nódulos sarcóides) (Figura 3) (33).

No que toca a achados indicadores de inflamação, vários são os exemplos, nomeadamente eritema e edema da mucosa e aspecto em “pedra-de-calçada”, estes mais frequentes (34), sendo ainda possível observar friabilidade e granularidade. Quando a doença progride para a fibrose, poderá observar-se uma perda de espessura e empalidecimento da mucosa, com aparecimento de tecido cicatricial que pode originar a diminuição do diâmetro das vias aéreas ou mesmo a sua estenose. Globalmente, de todos os referidos, os achados mais frequentes são a hiperémia e edema da mucosa, distorção da arquitectura brônquica e estenose brônquica (33).

A sarcoidose endobrônquica apresenta-se classicamente pela presença de nódulos sarcóides na mucosa, com aparência característica, nomeadamente coloração amarelada, aspecto ceroso e diâmetro entre 2 e 4 mm. São invulgares na traqueia e brônquios principais, embora indiquem, quando presentes, uma maior probabilidade de distribuição ampla pelas restantes vias aéreas. Por fim, podemos ainda encontrar obstrução endobrônquica provocada por granulomas submucosos ou pólipos endobrônquicos (33).

É importante não esquecer que uma mucosa sem alterações, não exclui o diagnóstico de sarcoidose, além de que muitas dos achados referidos são pouco específicos, exigindo a realização de BEB para confirmação da patologia (33), que usualmente permite a comprovação da presença de granulomas (41).



Figura 3: Imagem obtida através de broncoscopia que mostra sarcoidose endobrônquica, com observação de nódulos endobrônquicos. Foi confirmada a presença de granulomas por biópsia. Retirado de *Chapman et al* (52).

A biópsia demonstra a existência de granulomas em 60% dos casos, valor que atinge os 80% se estiver presente espessamento da mucosa, sendo que, mesmo em mucosas aparentemente normais, pode chegar aos 40% (41).

Um estudo prospectivo realizado por *Shorr et al* em 34 pacientes demonstrou que a associação da BEB à broncoscopia aumenta a acuidade diagnóstica e que, apesar do aspecto da mucosa afectar os resultados da BEB (os pacientes com mucosa anormal têm sete vezes mais probabilidades de um resultado positivo na BEB do que os pacientes com mucosa normal), a técnica continua a ser capaz de demonstrar a existência de granulomas em casos de mucosa aparentemente normal. Os resultados desta técnica não apresentaram relação com a existência ou não de sintomas respiratórios. Adicionalmente, a BEB mostrou ter uma acuidade diagnóstica ligeiramente superior à BTB. Por todos estes motivos, os autores sugerem que a BEB deveria ser rotineiramente associada à BTB (53).

Imagiologia das vias aéreas

No que respeita à radiografia torácica, as alterações ligeiras da via aérea não são detectáveis através desta técnica. Somente as bronquiectasias de tracção podem ser sugeridas por broncogramas aéreos mais proeminentes (33).

Usualmente a TC não está indicada no seguimento da afecção das vias aéreas pela sarcoidose, estando mais aconselhada no estudo das alterações do parênquima pulmonar e das adenopatias (33). Apesar disso pode oferecer alguma ajuda na avaliação do envolvimento das vias aéreas, até porque as lesões parenquimatosas e ganglionares podem ter consequências a esse nível.

O envolvimento brônquico, quando avaliado pelo espessamento regular ou irregular da parede e estenose luminal na TC torácica, é encontrado em 65% dos pacientes com sarcoidose. Este está usualmente em concordância com os achados endoscópicos e a presença de granulomas endobrônquicos (7).

Nas grandes vias aéreas, através da TC torácica, o envolvimento brônquico traduz-se pela existência de espessamento das paredes brônquicas (7), adquirindo uma morfologia nodular na TCAR (54), assim como estenose brônquica (7) (Figura 4), intrínseca ou extrínseca, esta última por adenopatias adjacentes (55). A obstrução da via aérea pode estar presente, devida à existência de granulomas intramurais e endobrônquicos, eventualmente com atelectasia distal, especialmente do lobo médio direito (54). Finalmente, podem observar-se bronquiectasias de tracção ou sinais de distorção brônquica (55).

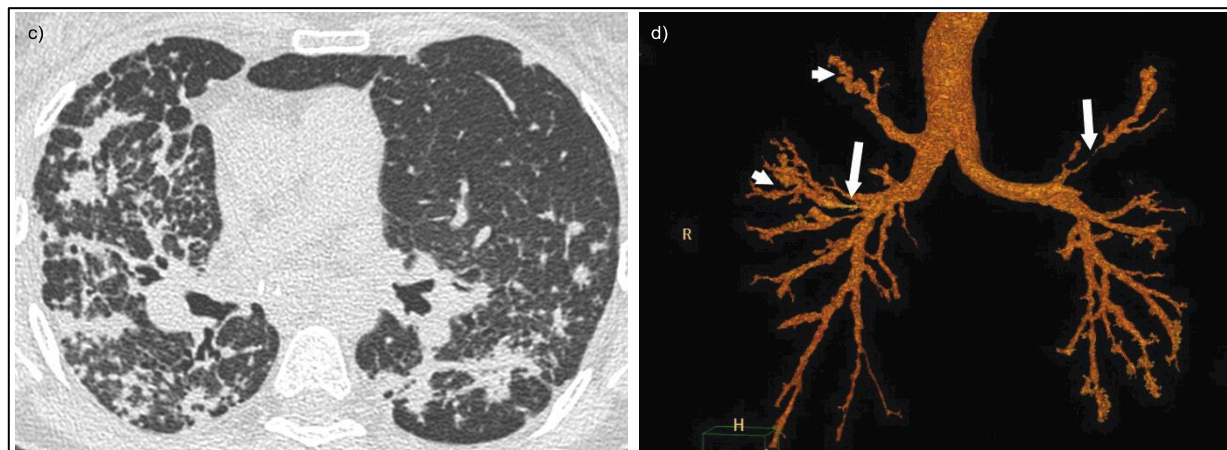


Figura 4: À esquerda, TC torácica de paciente com 50 anos com padrão obstrutivo (FEV1/FVC=68%) mostrando conglomerados de massas nos lobos superiores do pulmão com desvio do brônquio principal e distorção das vias aéreas (angulação e dilatação). Curiosamente o enfisema resultante da cicatrização localiza-se à porção mais anterior do pulmão. A existência de numerosos nódulos e micronódulos sugere a reversibilidade das lesões. À direita, reconstrução volumétrica da árvore brônquica, que permite uma melhor avaliação das estenoses brônquicas (setas maiores) e das bronquiectasias de tracção (setas pequenas). Retirado de *Nunes et al* (55).

O espessamento nodular da traqueia também já foi reportado (54) (Figura 5).

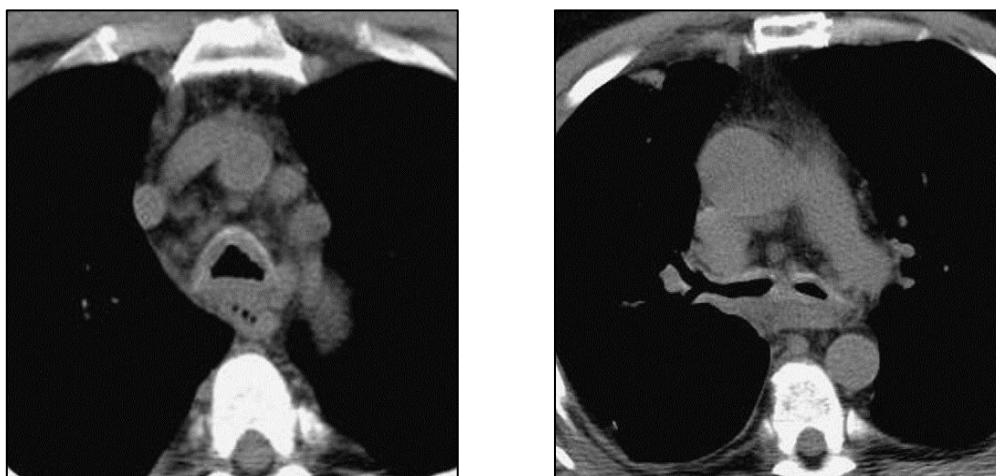


Figura 5: Imagens obtidas através de TCAR de paciente do sexo masculino com 53 anos de idade. É possível observar o espessamento difuso da traqueia e brônquios principais, com estreitamento do lúmen. Retirado de *Nishino et al* (59).

Contudo, são mais frequentes os sinais de envolvimento bronquiolar, como a hiperinsuflação (7) (Figuras 6 e 7), que tem merecido atenção crescente (55). É um achado muito comum, sendo considerado o segundo mais frequente em pacientes com sarcoidose pulmonar submetidos a TCAR (7). É preciso ter em conta que a sua

frequência poderá estar sobrestimada pela diversidade de critérios usados para definir a existência de hiperinsuflação. Este fenómeno deve-se à obstrução das pequenas vias aéreas por granulomas peribronquiolares, intraluminais ou fibrose (55), podendo estar presente em qualquer estadio da doença e ser a única alteração evidente nos campos pulmonares. Na TCAR em expiração, na qual é mais patente (54), manifesta-se por áreas de menor atenuação comparativamente ao parênquima restante, o denominado “padrão em mosaico”, de morfologia lobulada e descontínuas. Em inspiração apresenta-se sob a forma de áreas de menor atenuação, com diminuição da vascularização devido à vasoconstrição reflexa (padrão vascular e em mosaico) (7).

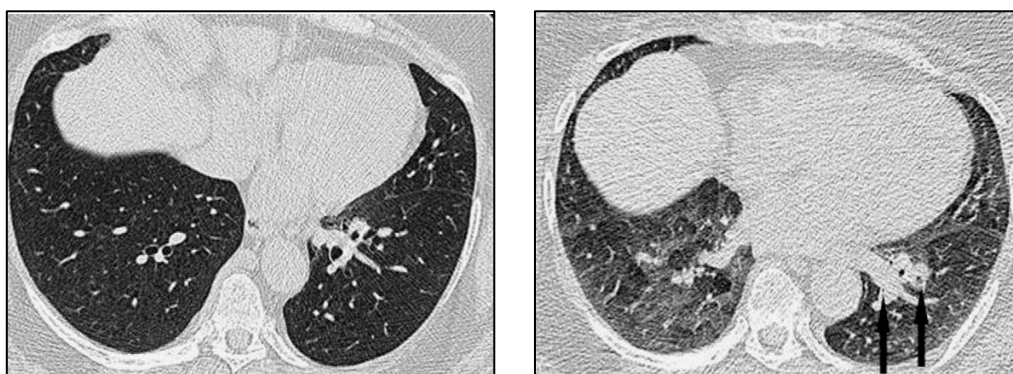


Figura 6: Cortes axiais obtidos por TCAR num paciente do sexo feminino com 54 anos. À esquerda, observa-se a imagem obtida no final da inspiração e, à direita, a obtida no final da expiração. Nesta última, é visível diminuição marcada do lúmen brônquico, demonstrando broncomalácia (setas) associada a várias imagens de menor atenuação que correspondem a regiões de hiperinsuflação. Retirado de Nishino *et al* (59).

Num estudo realizado por *Magkanas et al* em 30 pacientes com sarcoidose submetidos a TCAR em inspiração e expiração, foi detectada hiperinsuflação em 83% dos pacientes, embora o padrão em mosaico estivesse presente na TCAR em inspiração apenas numa minoria. A hiperinsuflação foi o único achado em 10% dos pacientes, que apresentavam também PFR normais. Neste estudo foi ainda encontrada correlação entre a extensão da hiperinsuflação encontrada na TCAR em expiração e o volume residual e a relação volume residual/capacidade total vital encontrados nas PFR (56).

De facto, os achados da TCAR correlacionam-se com as PFR, embora se devam ter em conta os hábitos tabágicos do paciente antes de estabelecer uma relação entre as duas técnicas (54), dada a influência destes.

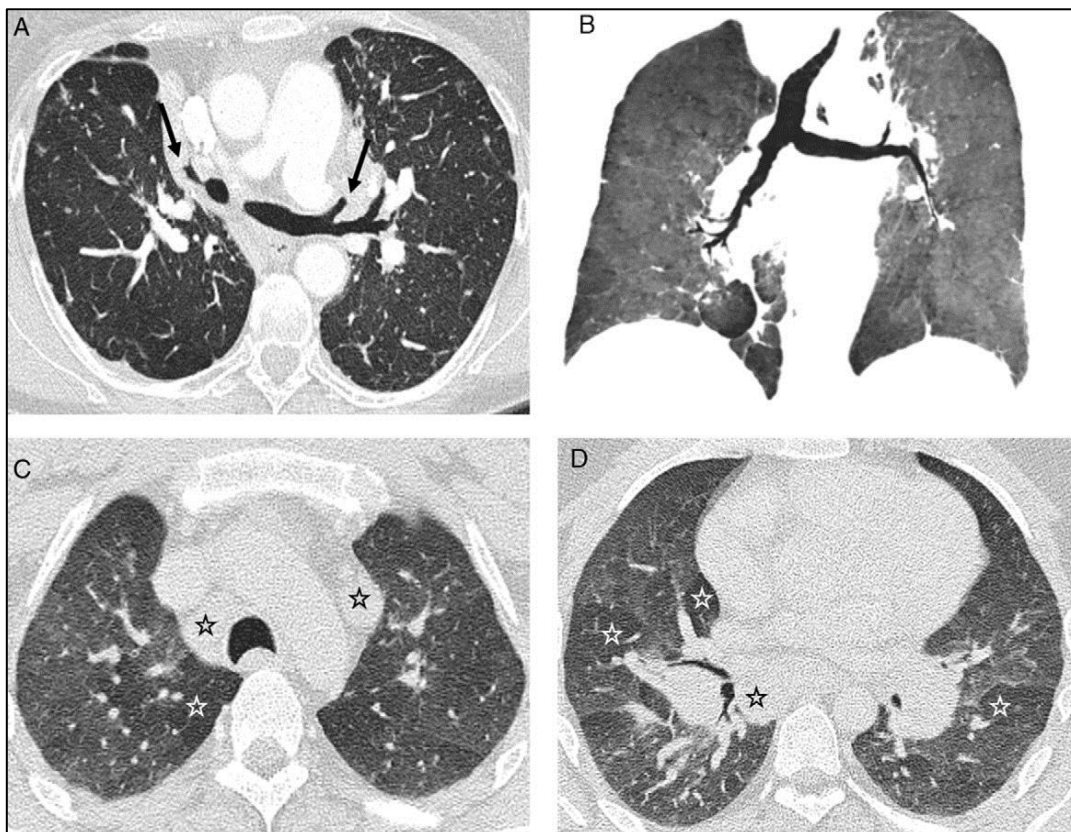


Figura 7: Envolvimento das vias aéreas. Nas imagens A (TCAR axial) e B (minIP) pode observar-se obstrução brônquica completa dos lobos superiores (setas), com atelectasia distal. São visíveis áreas descontínuas de menor atenuação devidas a afecção das pequenas vias aéreas. As imagens C e D correspondem a exames de TCAR em expiração onde se visualizam zonas descontínuas de hiperinsuflação (estrelas brancas) como achado predominante de envolvimento das vias aéreas de pequeno calibre num paciente com linfadenopatia (estrelas pretas) (estadio I de sarcoidose pulmonar). Retirado de *Ortega et al* (7).

b. Sarcoidose dos gânglios intratorácicos e do parênquima pulmonar

Dada a pequena percentagem de doentes com sarcoidose que se apresenta com imagiologia torácica sem alterações e o facto de quase todos estes pacientes terem, efectivamente, envolvimento pulmonar ou dos nódulos linfáticos intratorácicos, os exames de imagem do tórax constituem uma ferramenta indispensável no diagnóstico e seguimento desta patologia (36).

Radiografia torácica

A radiografia torácica apresenta alterações em mais de 90% dos pacientes com sarcoidose (13). As lesões encontradas são de aspecto variável. As mais frequentemente observadas, em 30 a 60% dos pacientes, são nódulos de pequenas dimensões, usualmente com 1 a 10 mm, de margens irregulares, mais predominantes nas regiões superiores e médias do pulmão. Este padrão pode acompanhar-se de opacidades lineares de forma irregular (8).

Em 60 a 90% dos casos, as lesões encontradas resolvem espontaneamente, melhoram ou permanecem estáveis (13).

É através deste exame complementar de diagnóstico que é feito o estadiamento da sarcoidose pulmonar (Tabela 1), primeiramente proposto por *John Scadding* (57) que se divide em quatro estadios distintos. O estadio da doença correlaciona-se com o prognóstico (4,13), embora existam outros factores que o influenciam (nomeadamente a raça negra tem pior prognóstico, assim como a existência de HP ou envolvimento extrapulmonar, ao passo que a apresentação por síndrome de Löfgren adivinha uma melhor progressão (13)), pois à medida que avançamos no estadiamento, a probabilidade de cura espontânea da patologia diminui (4). Os estadios são:

Estadio I: É o mais frequente dos quatro, estando presente em 43% dos pacientes no diagnóstico inicial. Define-se por linfadenopatia intratorácica isolada (4,13) (Figura 8).

Usualmente caracteriza-se por linfadenopatia hilar bilateral e simétrica, acompanhada de linfadenopatia paratraqueal direita (51), sendo esta a apresentação mais habitual, denominada “sinal 1-2-3” ou tríade de *Garland* (8). A afecção em específico destas cadeias ganglionares não é um acaso, na medida em que são estas as

mais facilmente observáveis nesta técnica diagnóstica pois, como veremos adiante, outras cadeias estão frequentemente afectadas, como se verifica em exames de imagem mais sofisticados (58).

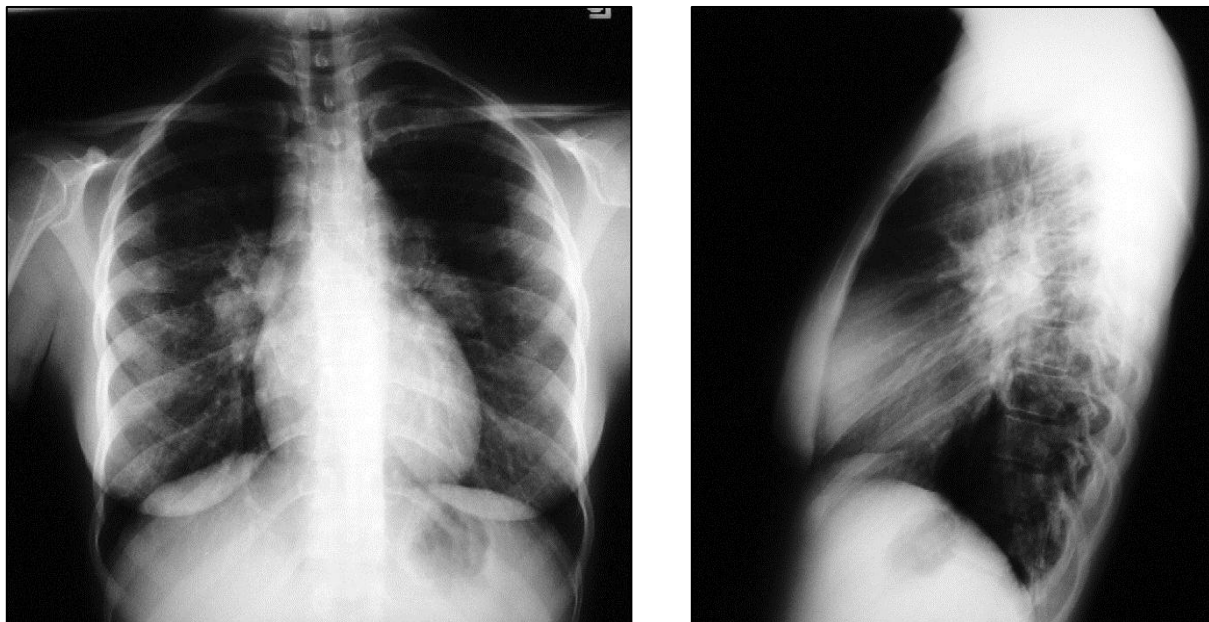


Figura 8: Radiografia torácica de face (à esquerda) e de perfil (à direita) com estadio I de sarcoidose pulmonar, mostrando a linfadenopatia hilar bilateral característica. Na radiografia de perfil é possível observar uma opacificação homogénea da região hilar, aspecto sugestivo de adenopatia hilar. Retirado de *Vagal et al* (8).

É uma apresentação muito sugestiva de sarcoidose quando encontrada em doentes assintomáticos, sendo o padrão encontrado em 20 a 50% destes casos, embora esteja presente em doentes sintomáticos, por exemplo com síndrome de Löfgren (36). A resolução espontânea das lesões encontradas é muito mais frequente neste estadio (4,13) comparativamente com os estadios seguintes, acontecendo em 55 a 90% dos casos (4). Este estadio caracteriza-se também por uma baixa taxa de progressão. De acrescentar que o tempo em que se prevê que a doença progrida ou resolva espontaneamente é sobreponível, dois anos, o que significa que é este o período crucial para vigilância e eventual terapêutica (36).

Estadio II: Consiste na observação de linfadenopatia acompanhada de infiltrados pulmonares (4) (Figura 9). Os infiltrados são tipicamente simétricos e encontrados mais frequentemente nos lobos superiores do pulmão, características também observadas no estadio III (36).

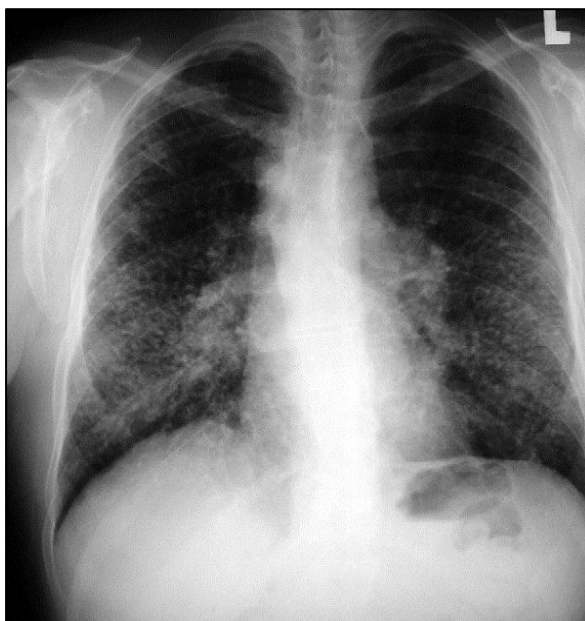


Figura 9: Estadio II da sarcoidose pulmonar. Observa-se envolvimento do parênquima pulmonar, que mostra um padrão nodular bilateral, e dos linfáticos hilares, também bilateralmente. Retirado de *Vagal et al* (8).

Estes apresentam-se, tipicamente, em padrão reticular, reticulonodular, quístico ou alveolar focal, embora mais raramente se possa observar consolidação alveolar, infiltrados difusos em “vidro despolido”, padrão miliar ou ainda nódulos ou massas pulmonares únicos, estes últimos por vezes denominados sarcoidose nodular. O estadio II é o mais observado em doentes com sintomatologia respiratória, estando presente em 34% dos doentes com sarcoidose (36). A remissão espontânea ocorre em 40 a 70% dos casos (4).

Estadio III: Define-se pela existência de infiltrados pulmonares de forma isolada (4) (Figura 10). É encontrado em 13% dos pacientes. Os infiltrados pulmonares característicos deste estadio podem apresentar todas as características acima referidas para o estadio II (36). Observa-se remissão espontânea das lesões em 10 a 20% (4).

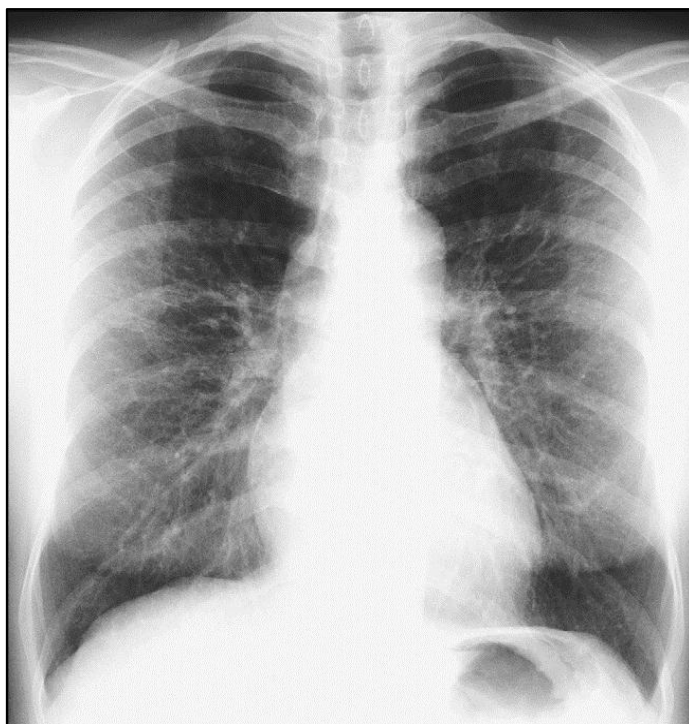


Figura 10: Estadio III da sarcoidose pulmonar. Observa-se envolvimento parenquimatoso isolado. Retirado de *Nunes et al* (41).

Estadio IV: Observação de fibrose pulmonar (4) irreversível (36). A fibrose pulmonar ocorre em 20 a 25% dos doentes com sarcoidose pulmonar, embora necessite de vários anos para se desenvolver (59) (Figura 11). Usualmente é observada nas regiões superiores e médias do pulmão, sendo melhor avaliada na radiografia torácica de perfil (58). Vários padrões podem ser observados, nomeadamente o padrão em “favo-de-mel”, perda de volume pulmonar e retracção, especialmente no lobo superior, com espessamento dos septos interlobulares na TCAR. Outros achados incluem bolhas enfisematosas, bronquiectasias de tracção e aumento das artérias pulmonares em

consequência da HP (36). O prognóstico desta condição é sombrio e, como referido, a remissão espontânea não ocorre (4,36).

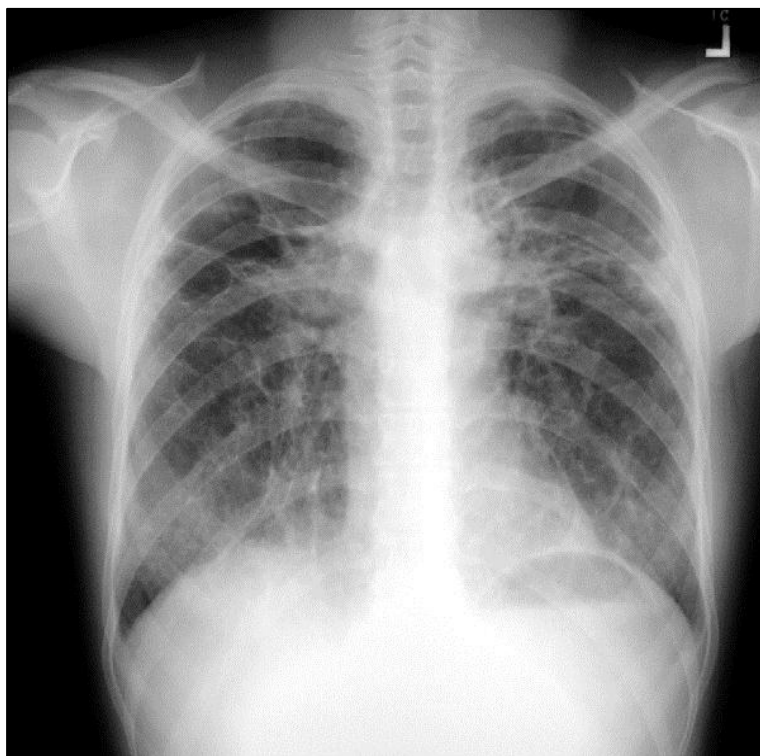


Figura 11: Estadio IV. Observam-se sinais de fibrose pulmonar. É visível a distorção da arquitetura pulmonar, perda de volume e retracções bilaterais. Retirado de *Vagal et al* (8).

Considera-se ainda a existência de um estadio 0, em que não são encontradas alterações na radiografia torácica. Está presente em 10% dos doentes com sarcoidose. Mesmo na ausência de alterações observáveis na radiografia, a existência de granulomas em tecido pulmonar ou linfático foi demonstrada em quase 100% dos pacientes. Este estadio encontra-se associado a uma elevada taxa de resolução clínica espontânea, baixa taxa de progressão e ainda um prognóstico muito favorável (36).

Num estudo realizado por *Avital et al* em 100 pacientes com sarcoidose diagnosticada, submetidos a radiografia torácica e TCAR torácica, o achado mais frequente foi a linfadenopatia torácica, detectada em 89% dos doentes. Em 60% dos pacientes era observável envolvimento pulmonar, sendo as alterações encontradas

bastante variáveis, por ordem decrescente de frequência, opacidades em “vidro despolido”, nódulos de pequenas dimensões com distribuição peribroncovascular, espessamento irregular dos septos interlobulares e, finalmente, nódulos de maiores dimensões e consolidações pulmonares com dimensões superiores a 3 cm. Foi observável uma preferência das lesões pelos lobos superiores do pulmão. Verificou-se a existência de linfadenopatia e alterações do parênquima pulmonar em 41% dos pacientes (estadio II). O envolvimento pleural foi detectado em 17% dos casos (60).

Tabela 1: Estadiamento da sarcoidose pulmonar baseado na radiografia torácica, sua descrição, percentagem de casos em que cada estadio é encontrado aquando do diagnóstico inicial e de doentes sintomáticos dependendo do estadio (4,32,36).

<i>Estadio</i>	<i>Descrição</i>	<i>Frequência no diagnóstico inicial</i>	<i>Probabilidade de remissão espontânea</i>	<i>Sintomatologia</i>
0	Sem anomalias	10%	-	Habitualmente assintomático.
I	Linfadenopatia hilar bilateral	43%	55 a 90%	
II	Linfadenopatia hilar bilateral e infiltrados pulmonares	34%	40 a 70%	Sintomático em 2/3 dos casos.
III	Infiltrados pulmonares	13%	10 a 20%	
IV	Fibrose pulmonar	20-25% ¹	0%	Sintomática em 100% dos pacientes.

Adaptado de Nunes et al, Cottin et al e Fuhrer et al.

¹ Percentagem referente ao número de pacientes diagnosticados com sarcoidose pulmonar que desenvolvem fibrose pulmonar.

Tomografia computadorizada e Tomografia computadorizada de alta resolução

Embora seja inquestionável a importância da radiografia torácica na sarcoidose pulmonar e ganglionar, e esta mantenha um papel na sua avaliação (61), existem técnicas de imagem com maior sensibilidade para a avaliação desta patologia, nomeadamente a TC torácica. Esta técnica mostrou-se mais sensível (12), nomeadamente na identificação de adenopatias (34), especialmente com alterações ligeiras ou em localizações menos usuais (8), assim como na sua avaliação, além da melhor detecção e apreciação de alterações subtis do parênquima pulmonar (12).

Ainda assim, apesar de a TC providenciar uma melhor caracterização das lesões parenquimatosas pulmonares, existe outra técnica capaz de obter ainda melhores resultados nesse aspecto, a TCAR (24).

Esta técnica provou ser superior à TC convencional na avaliação anatómica detalhada de alterações do parênquima pulmonar, assim como na distinção entre padrões de inflamação e fibrose (24). Através da aquisição de imagens usando cortes mais finos do que a técnica convencional, com cerca de 0,5 a 1,5 mm de espessura (24,51) e algoritmos de reconstrução de imagem de alta resolução (24) tem a capacidade de obter imagens com muito maior pormenor (51).

As principais indicações da TCAR são, nomeadamente, achados atípicos ao nível clínico ou da radiografia torácica, existência de uma radiografia torácica normal com suspeita clínica da patologia, suspeita de complicações do envolvimento pulmonar pela sarcoidose, como bronquiectasias, aspergiloma ou enfisema de tracção e, finalmente, a sobreposição de infecção ou doença maligna (44).

Seguidamente discutir-se-ão os principais achados de ambas as técnicas na sarcoidose dos gânglios intratorácicos e do sistema pulmonar.

Linfadenopatias

Cerca de 80% dos doentes com sarcoidose possuem linfadenopatias intratorácicas no momento do diagnóstico (58).

Tipicamente apresentam-se, tal como na radiografia torácica, na forma de linfadenopatias hilares bilaterais (18), presentes (em combinação ou não com adenopatias mediastínicas) em 95% dos casos (24) (Figura 12) e de forma isolada em 50 a 85% dos casos (13) (Tabela 2). Estas adenopatias são, muito frequentemente, simétricas, característica muito útil no diagnóstico diferencial com outras patologias causadoras de linfadenopatias (18), designadamente linfomas, infecções fúngicas ou por micobactérias, como a tuberculose pulmonar, ou doença metastática (8). De notar que apesar disso, algumas destas patologias podem originar linfadenopatias bilaterais, que, na ausência de sintomatologia específica, correspondem provavelmente a um caso de sarcoidose (24). É muito invulgar a observação de linfadenopatias hilares unilaterais na sarcoidose, presentes em apenas 1 a 3% dos pacientes (8), sendo que quando observadas, são mais usuais à direita (11,51) e em idosos (8).

É usual a observação de linfadenopatias do mediastino médio, presentes em cerca de metade dos pacientes (24), especialmente das cadeias ganglionares paratraqueais direitas e sub-aórticas, também denominadas da janela aortopulmonar (18,58), e dos gânglios subcarinais (8).

O envolvimento mediastínico sem envolvimento hilar é raro (18).

As linfadenopatias hilares são habitualmente lobuladas (8) e bem delineadas (8,24). Normalmente, as adenopatias paratraqueais direitas manifestam-se por alargamento da região paratraqueal direita, com aumento da opacidade e lobularidade desta zona. As adenopatias da janela aortopulmonar resultam no aparecimento de uma

convexidade entre o arco aórtico e a artéria pulmonar na radiografia torácica de face (8). Não é habitual, mesmo em adenopatias volumosas, a compressão da via aérea ou dos vasos pulmonares (32).

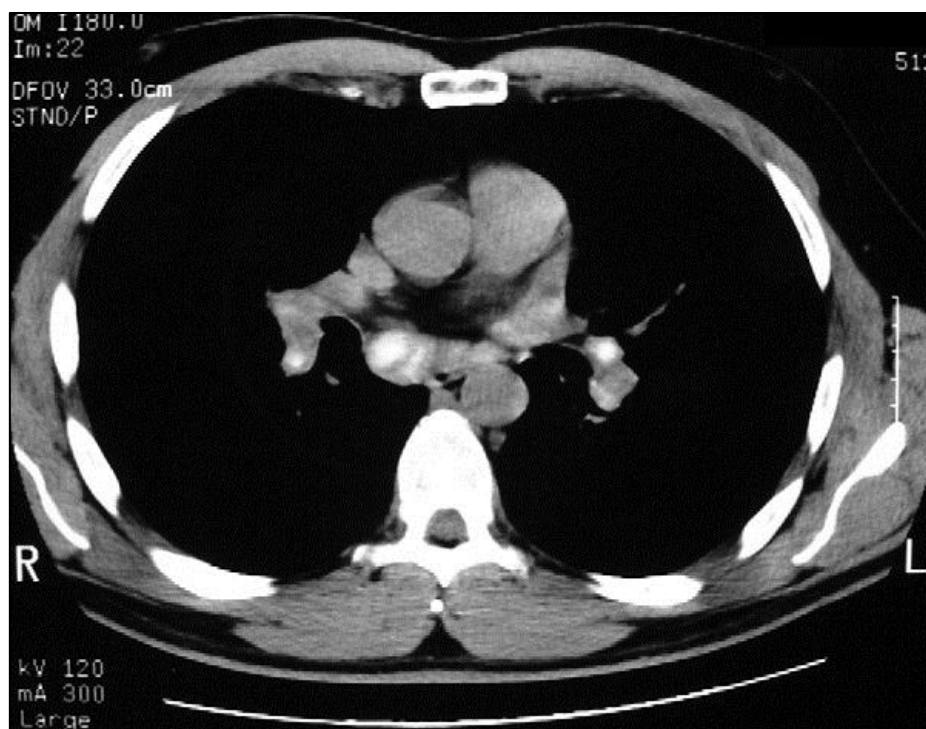


Figura 12: TC torácica sem contraste mostrando adenopatias bilaterais e subcarinais. As adenopatias estão parcialmente calcificadas. Retirado de *Vagal et al* (8).

As adenopatias podem demonstrar calcificações, visíveis em 25 a 50% dos doentes, do tipo amorfo, punctiforme (18), em “pipoca” (8) ou em “casca-de-ovo” (18), esta última menos frequente que as anteriores (8). A existência de calcificações sugere uma evolução crónica da doença (18), sendo encontrada em 3% dos pacientes cuja doença tem evolução de 5 anos e em 20% dos casos de doença com evolução de uma década (24).

Existem ainda outras apresentações menos comuns das linfadenopatias intratorácicas (8) (Tabela 2), mais frequentes em pacientes com idade superior a 50 anos (24). É atípico o envolvimento dos gânglios do mediastino anterior, visto em 10% dos

casos, do mediastino posterior (gânglios retrocrurais e pré-vertebrais), ainda menos comum, e dos gânglios axilares (8) ou das cadeias mamárias internas (24). A afecção isolada de gânglios mediastínicos anteriores ou posteriores deverá levantar a suspeita de outras hipóteses de diagnóstico além de sarcoidose (8). É rara a observação de necrose das adenopatias (46).

Tabela 2: Apresentações típicas e atípicas das linfadenopatias intratorácicas na sarcoidose na TC torácica e TCAR.	
<i>Apresentação típica</i>	<i>Apresentação atípica</i>
Linfadenopatias simétricas, bilaterais (18) e bem definidas (24).	Linfadenopatias assimétricas ou unilaterais (8).
Envolvimento dos gânglios hilares bilateralmente e paratraqueais direitos (18).	Envolvimento dos gânglios do mediastino anterior ou posterior (por exemplo retrocrurais ou paravertebrais (7)), especialmente se isolado (8).
Envolvimento dos gânglios do mediastino médio (24).	
Envolvimento subcarinais (8).	Afecção isolada dos gânglios mediastínicos (18).
Envolvimento concomitante dos gânglios do mediastino e hilos pulmonares (8) .	Necrose das linfadenopatias (46).

Segundo um estudo efectuado por *Ors et al* (Tabela 3), em 44 pacientes com diagnóstico recente de sarcoidose, avaliados por TC torácica, apenas um não apresentava envolvimento ganglionar intratorácico, sendo que as áreas mais frequentemente afectadas eram a paratraqueal, subcarinal e hilares direita e esquerda (61).

Tabela 3: Envolvimento das diferentes cadeias linfáticas intratorácicas num estudo realizado por *Ors et al* em 44 doentes com diagnóstico recente de sarcoidose avaliado pela TC torácica e TCAR (61).

<i>Cadeias ganglionares</i>	<i>Número de doentes (N=44)</i>	<i>Percentagem de doentes (%)</i>
Paratraqueal	43	98
Subcarinais	42	95
Hilares direitos	41	93
Hilares esquerdos	40	91
Para-aórticos	38	86
Pré-carinais	31	70
Sub-aórticos	29	66
Todas as cadeias envolvidas	22	50
Sem envolvimento	1	2

Retirado de *Ors et al.*

Parênquima pulmonar

Na TCAR são diversos os aspectos que podem ser encontrados em pacientes com sarcoidose do parênquima pulmonar (Tabela 4). As lesões localizam-se preferencialmente nas regiões mais superiores (51) e posteriores do pulmão (62), tal como os achados da radiografia torácica, sendo usualmente simétricas e bilaterais, características da sarcoidose pulmonar, embora possa observar-se afecção unilateral (51) ou localização nas regiões mais inferiores do pulmão (59).

Os achados mais típicos da sarcoidose pulmonar (Tabela 5) são nódulos de pequenas dimensões (51), sendo encontrados em 90% a 100% dos pacientes com alterações do parênquima no momento do diagnóstico e em 75 a 90% dos pacientes com sarcoidose pulmonar. Têm tipicamente dimensões entre 1 a 5 mm, (8), mais usualmente com inferiores a 2 mm (51), sendo por isso denominados de micronódulos. São mais usualmente multifocais (18) e de contorno irregular (8) ou arredondado (24), compostos por agregados de microgranulomas, distribuídos ao longo dos vasos linfáticos (8)

(Figura 13). Devido a esta associação, os granulomas, e portanto as lesões visíveis, encontram-se caracteristicamente em regiões pulmonares onde existem vasos linfáticos (8,59), a designada distribuição linfangítica (11), nomeadamente em zonas peribroncovasculares, septos interlobulares (8,59) e regiões centrilobulares (8), estas mais raras (7), além das cisuras pulmonares, que sendo extensões da pleura, estão fortemente relacionadas com o sistema linfático (59), onde os nódulos surgem em localização subpleural (24), como estruturas adjacentes à pleura visceral (58). É mais usual a localização em zonas peribroncovasculares e regiões subpleurais (24).

Tabela 4: Padrões encontrados no parênquima pulmonar através da análise de TC e TCAR torácicas, num estudo efectuado por *Ors et al* em 45 pacientes com diagnóstico recente de sarcoidose (61).

<i>Achado/Padrão</i>	<i>Número de pacientes (N=45)</i>	<i>Percentagem de pacientes (%)</i>
Micronodular	41	91,1
Nodular	37	82,2
Em “vidro despolido”	36	80,0
Envolvimento dos feixes broncovasculares	27	60,0
Bandas parenquimatosas	24	53,3
Espessamento subpleural	23	51,1
Consolidação	21	46,7
Lesão brônquica	16	35,6
Enfisema	9	20,0
Espessamento dos septos interlobulares	7	15,6
Espessamento dos septos intralobulares	4	8,9
Cavitação	1	2,2
Quistos aéreos	1	2,2

Retirado de *Ors et al.*



Figura 13: Corte axial de TCAR num paciente do sexo masculino com 60 anos de idade e diagnóstico de sarcoidose pulmonar. São visíveis os micronódulos com distribuição perilinfática, característicos da sarcoidose pulmonar. Retirado de *Nishino et al* (59).

Os feixes broncovasculares apresentam um padrão em “contas de rosário” (59) (Figura 14), isto é, um padrão mais nodular, ou, eventualmente, de forma mais discreta, um espessamento difuso e contínuo dos feixes broncovasculares (58), sendo o primeiro altamente sugestivo de sarcoidose (24).

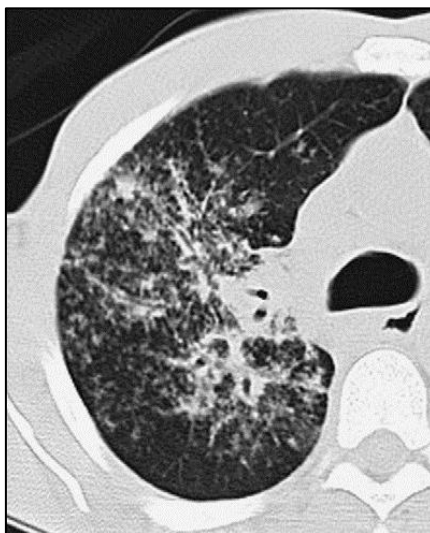


Figura 14: Corte axial de TCAR num paciente do sexo masculino de 54 anos, com sarcoidose pulmonar. É perceptível o padrão em “contas de rosário”, com espessamento do feixe broncovascular e dos septos interlobulares. Retirado de *Nishino et al* (59).

Outro aspecto encontrado na TCAR corresponde ao padrão descontínuo em “vidro despolido” (Figura 15). Classicamente o padrão em “vidro despolido” é definido como uma opacidade que não obscurece as margens das paredes brônquicas ou dos vasos pulmonares (58).

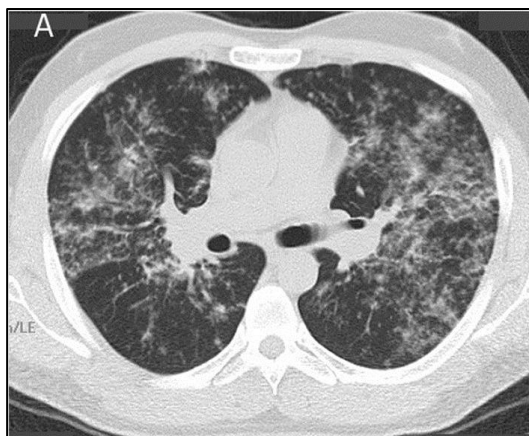


Figura 15: Imagem de TCAR obtida num paciente com sarcoidose pulmonar. Pode observar-se o padrão em “vidro despolido”. Retirado de *Ors et al* (61).

Trata-se de um achado típico se acompanhado de outros padrões usuais na sarcoidose, sendo característica a sua sobreposição a um padrão micronodular (24). De acrescentar que, quando encontrado associado a um padrão micronodular linfagítico ou a linfadenopatia hilar bilateral, corresponde a um diagnóstico de sarcoidose pulmonar de elevado grau de confiança (55). Quando encontrado isoladamente ou como aspecto predominante (32), assim como se se apresentar em áreas de grande dimensão (24), é considerado atípico para sarcoidose pulmonar (24,32).

Globalmente, este padrão é observado em 40% dos pacientes com anomalias do parênquima pulmonar devidas à sarcoidose (24). Atribui-se o seu aparecimento à existência de granulomas que ultrapassam o limite de resolução da TCAR (58), e não à presença de verdadeira alveolite (61). De notar que este padrão pode corresponder a artefactos criados pelo processamento de imagem ou mesmo pelo movimento da

respiração do paciente aquando da sua obtenção (58). Usualmente corresponde a uma alteração reversível, embora nalguns casos apareça associado a fibrose, tratando-se de uma lesão irreversível. Para fazer esta distinção, é útil a procura de outros achados característicos da fibrose pulmonar (62), que serão discutidos adiante.

Por vezes o padrão em “vidro despolido” apresenta-se rodeando uma área de consolidação, sendo este aspecto denominado “sinal do halo” (Figura 16); quando se observa o inverso, ou seja, uma área em “vidro despolido” circundada por consolidação designa-se por “sinal do halo invertido” (61).

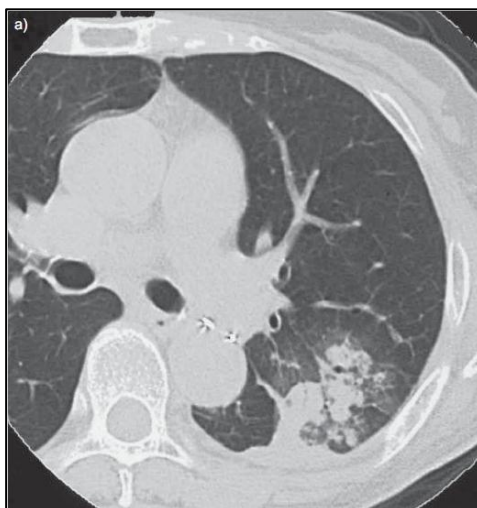


Figura 16: Imagem de TCAR obtida num paciente com sarcoidose pulmonar que veio a ser confirmada por biópsia. É possível observar vários nódulos rodeados por áreas em “vidro despolido”, o designado “sinal do halo”. Retirado de *Harada et al (63)*.

Outro dos padrões observado em doentes com sarcoidose pulmonar é a fibrose pulmonar (Figura 17). Embora a sarcoidose resolva espontaneamente, sem terapêutica, em grande parte dos casos, cerca de 20 a 25% dos doentes evoluem para a fibrose pulmonar (59), como já referido acima.

A fibrose pulmonar progride ao longo do tempo, tornando-se mais evidente aos exames imagiológicos. Observa-se uma diminuição do volume pulmonar. Pode estar

presente um padrão linear (24) ou reticular do parênquima, o designado padrão em “favo-de-mel” (58). Podem ainda encontrar-se bronquiectasias de tracção, distorção da arquitectura do hilo pulmonar, especialmente nos brônquios lobares superiores (58) e do próprio pulmão (24), com deslocação das cisuras e dos feixes broncovasculares e, finalmente, massas pulmonares (58). Estas alterações são mais frequentes nas regiões superiores e médias do pulmão (24,58) e têm uma distribuição descontínua. A fibrose do interstício pode, em última instância, causar HP, com tudo o que isso implica (24).

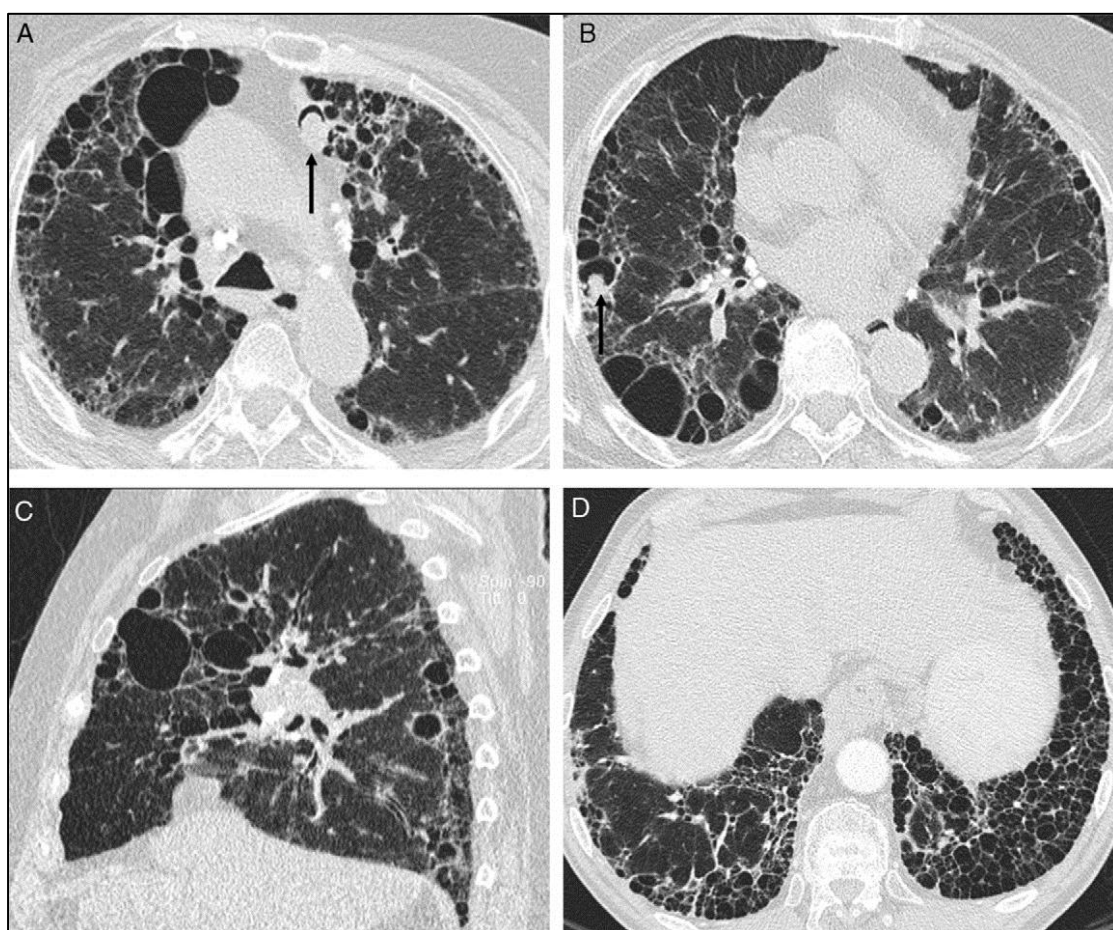


Figura 17: Estadio IV da sarcoidose pulmonar. Nas imagens A e B (cortes axiais de TCAR) observa-se padrão em “favo-de-mel”, com distribuição predominantemente periférica. Estão ainda presentes micetomas em dois dos quistos aéreos (setas) e adenopatias mediastínicas calcificadas. Na imagem C (corte sagital de TCAR) observa-se padrão em “favo-de-mel” preferencialmente nos andares médios do pulmão. Finalmente, na imagem D (corte axial da TCAR) observa-se o mesmo padrão mas com distribuição maioritariamente basal, achado atípico da sarcoidose. Retirado de *Ortega et al (7)*.

Existem outras manifestações que podem ser observadas raramente na sarcoidose do parênquima pulmonar (Tabela 5). Uma delas resulta da confluência de granulomas, formando opacidades, nodulares ou alveolares (8), vista em 10 a 20% dos casos de sarcoidose pulmonar. Estas opacidades são, na maior parte das vezes, múltiplas e bilaterais, podendo estar localizadas nas regiões mais periféricas do pulmão (24), o mais usual, ou na zona perihilar, poupando os ângulos costofrênicos (8).

Estas opacidades têm usualmente contornos mal definidos e irregulares (24), forma arredondada ou alongada (18) e diâmetro que varia entre 1 e 4 cm, embora possa chegar aos 10 cm (8).

Em torno de opacidades nodulares de maiores dimensões pode observar-se a existência de nódulos satélite de menor tamanho, produzindo o denominado “sinal da galáxia sarcóide” (8), apresentação atípica da sarcoidose (24).

Pode assistir-se à presença de opacidades alveolares confluentes (8), que se apresentam como uma consolidação pulmonar, difusa, com ou sem broncograma aéreo (24), designada de “sarcoidose alveolar” (Figura 18) (18).

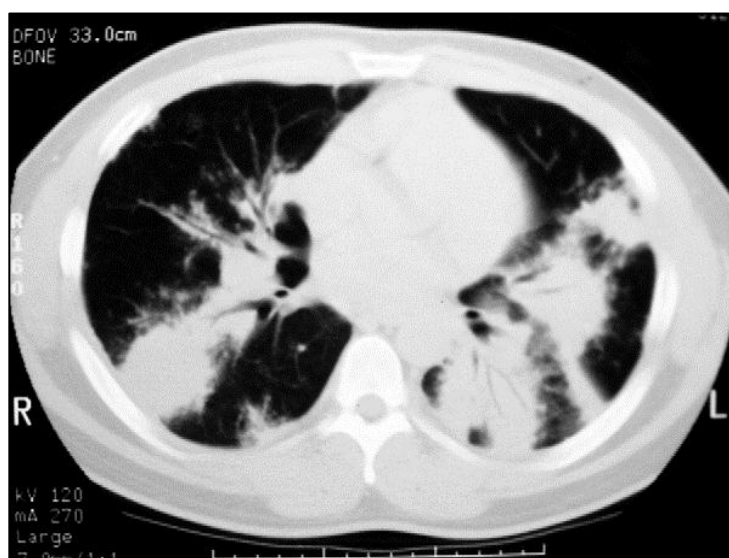


Figura 18: Sarcoidose alveolar com áreas de consolidação bilaterais e broncograma aéreo, uma das apresentações atípicas da sarcoidose pulmonar. Retirado de *Vagal et al* (8).

Outra manifestação atípica possível é a presença de um nódulo pulmonar solitário. Trata-se de uma manifestação invulgar que resulta da coalescência de um grupo localizado de granulomas, produzindo a aparência de uma massa única (24). Pode ser necessária a análise por biópsia ou excisão para colocar de parte outras hipóteses de diagnóstico, como por exemplo tumores pulmonares malignos (58).

Embora o característico da sarcoidose seja perfeitamente o contrário (18), como referido acima, raramente estes nódulos podem sofrer cavitação (58) (Figura 19), o que ocorre em menos de 1% dos doentes com sarcoidose, estando muito mais associado ao estadio terminal da doença. Estas lesões podem apresentar características variáveis, podendo ser solitárias ou múltiplas, com paredes espessas ou finas e com contorno regular ou irregular (8). Este fenómeno é atribuído a isquémia no interior de conglomerados de granulomas ou, eventualmente, a libertação de material hialino. Nestes casos é importante distinguir estas lesões de outras que podem assumir aspectos semelhantes, como bolhas enfisematosas ou bronquiectasias e excluir outras patologias que podem causar cavitações pulmonares, como a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (18) ou a aspergilose (39).



Figura 19: Corte axial de TCAR obtido num doente do sexo feminino com 49 anos de idade diagnosticado com sarcoidose pulmonar. É possível observar lesões cavitárias bilaterais nos lobos superiores, com espessamento nodular dos feixes broncovasculares e das cisuras do pulmão subjacente, resultantes da existência de aspergilomas seminvasivos, um dos tipos de aspergilose, uma complicação da sarcoidose pulmonar. Retirado de *Nishino et al* (59).

Outro sinal que pode ser encontrado na TCAR quando há envolvimento do parênquima pulmonar é o “sinal de *cluster*” (Figura 20), caracterizado pela presença de múltiplos pequenos nódulos muito próximos entre si mas sem se unirem. Estes grupos de nódulos têm normalmente uma forma arredondada (24), com localização centrilobular, mais comum nas regiões periféricas (7) dos andares médios e superiores do pulmão (24), especialmente nas zonas subpleurais. Embora não seja um achado muito comum, é característico da sarcoidose pulmonar, podendo ser útil no seu diagnóstico (64).

É também possível a observação do denominado “sinal do anel da fada” (Figura 20), no qual pequenos nódulos se dispõem em círculo (7), sendo que o centro destas lesões é constituído por tecido pulmonar sem alterações (8).

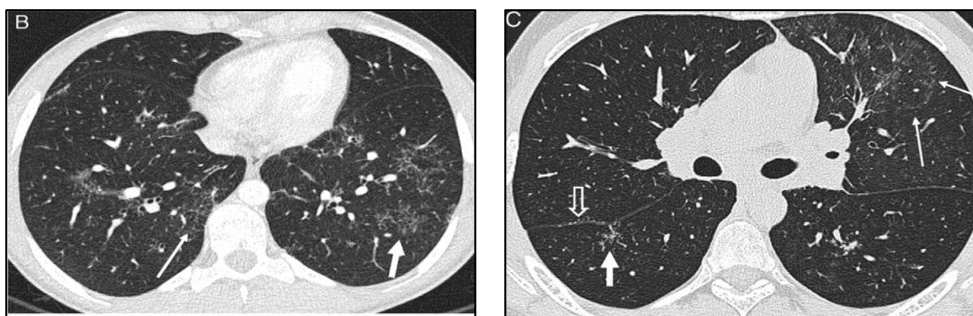


Figura 20: Cortes axiais obtidos por TCAR em doentes com sarcoidose pulmonar. À esquerda, observa-se o sinal de “*cluster*”, caracterizado por grupos de pequenos nódulos muito próximos mas não coalescentes, em localização centrilobular (setas largas) e subpleural (setas finas). À direita, observa-se o sinal do “anel de fada” (setas finas) caracterizado pela disposição de pequenos nódulos em círculo, rodeando uma área de parênquima pulmonar sem alterações. Verifica-se também a existência de pequenos nódulos subpleurais na grande cisura do pulmão direito (seta sem preenchimento). Retirado de *Ortega et al (7)*.

Outro aspecto visto menos frequentemente corresponde às bolhas enfisematosas (Figura 21). Quando presentes em doentes com sarcoidose são usualmente de tamanho pequeno ou médio e associadas à existência de fibrose pulmonar, embora se possam observar bolhas enfisematosas extensas (58). Podem observar-se vários tipos distintos de enfisema (61). A causa do seu aparecimento não é bem conhecida. Algumas

etiologias propostas são a distensão alveolar e hiperinsuflação devidas à existência de patologia endobrônquica e a destruição alveolar consequência da alveolite, com fenómenos de retracção e colapso do parênquima circundante (58).

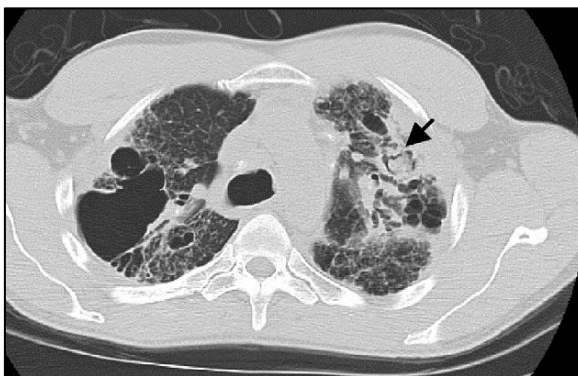


Figura 21: Corte axial de TC torácica obtido num paciente do sexo masculino, 44 anos, afro-americano com história de sarcoidose pulmonar diagnosticada há 10 anos sem seguimento posterior. São visíveis bolhas enfisematosas e quistos aéreos, com fibrose e bronquiectasias nas regiões apicais do pulmão, consistentes com estágio IV. A seta indica um possível aspergiloma. Retirado de *Fuhrer et al* (36).

Também raramente é observado envolvimento pleural (8). Cerca de 1% dos pacientes com sarcoidose desenvolvem alterações pleurais (18).

O derrame pleural tem uma incidência de 2,4% associada à sarcoidose (58). Usualmente é um achado acidental, não apresentando características típicas quando associado à sarcoidose (8), sendo mais frequente quando está presente envolvimento difuso do parênquima pulmonar (58) ou afecção sistémica (18). É tipicamente de pequenas dimensões e unilateral, sendo raro apresentar-se como um derrame significativo ou bilateral (58).

O pneumotórax ocorre em 2 a 4% dos pacientes com sarcoidose (58), sendo uma complicação rara desta patologia (8). Invulgarmente pode ser a primeira manifestação da doença, ocorrendo com maior frequência como consequência de necrose de granulomas subpleurais ou ruptura de bolhas enfisematosas na mesma localização (58), esta última situação mais usual em doentes com fibrose em estadio terminal (8).

Tabela 5: Manifestações típicas e atípicas encontradas pela TCAR em doentes com alterações do parênquima pulmonar devidas a sarcoidose.	
<i>Achados típicos</i>	<i>Achados atípicos</i>
Distribuição das lesões nas regiões superiores, médias (8) e posteriores do pulmão (62).	Localização nas zonas mais inferiores do pulmão (59).
Lesões simétricas e bilaterais (51).	Lesões assimétricas e unilaterais (51).
Micronódulos, bem definidos, com distribuição perilinfática ou linfangítica (11), ao longo dos septos interlobulares, feixes broncovasculares e nas regiões subpleurais (8).	Sarcoidose com nódulos e massas de grandes dimensões (24).
	Lesões cavitadas (58) ou com necrose (18).
	Envolvimento pleural (18,24).
Espessamento contínuo ou nodular da região peribroncovascular (8,18), com aspecto em “conta de rosário” (59).	Opacidades de grandes dimensões (18)
	Sinal da “galáxia sarcóide” (24).
Padrão reticular ou reticulo-nodular (58).	Nódulo pulmonar solitário (58).
	Bolhas enfisematosas (58).
Padrão descontínuo em “vidro despolido” (58) (associado a padrão micronodular (24)).	“Sarcoidose alveolar” (8,24).
Fibrose pulmonar com distorção e bronquiectasias de tracção (8,58).	Sinal do “halo”, sinal do “halo inverso” (61) e sinal do “anel de fada”.
	Sinal de “cluster” (24).

O espessamento pleural ou fibrotórax é um achado incomum, podendo ser encontrado em associação com o derrame pleural (8,58). É mais frequente a sua presença nos lobos inferiores do pulmão (8) e bilateralmente (58). Quando se observa a presença de fibrotórax em segmentos mais apicais do pulmão, deve suspeitar-se da presença de aspergilose (8).

O maior detalhe da imagem obtida através da TC torácica ou TCAR permite a melhor detecção e documentação de numerosos achados típicos e atípicos da sarcoidose

pulmonar e ganglionar (24). No contexto clínico adequado, a observação de imagens características da patologia em TC torácica aponta um diagnóstico de elevada confiança, ao passo que num contexto clínico incharacterístico ou com apresentações radiográficas atípicas facilita a exclusão da grande variedade de diagnósticos diferenciais, abrindo caminho para o diagnóstico final (Tabela 6) (55).

Tabela 6: Grau de confiança do diagnóstico de sarcoidose com base no padrão predominante e achados associados relevantes na TC (55).

<i>Padrão predominante</i>	<i>Achados associados</i>	<i>Grau de confiança diagnóstica</i>
LHB ² significativa	Isolada	Elevado
	Micronódulos perilinfáticos	Muito elevado
Linfadenopatia unilateral	Isolada	Muito baixo
	Micronódulos perilinfáticos	Intermédio
Linfadenopatia mediastínica, (cadeias mamárias internas ou pericárdica)	Isolada	Muito baixo
	Micronódulos perilinfáticos	Baixo
Micronódulos perilinfáticos	Sinal de “cluster”	Elevado
	LH bilateral significativa	Muito elevado
Nódulos, massas ou condensações	Único	Muito baixo
	Micronódulos perilinfáticos	Alto
	“Galáxia sarcóide”	
	LHB significativa	
Cavitações	Isoladas	Muito baixo
	Micronódulos perilinfáticos	Intermédio
	“Galáxia sarcóide”	
	LHB significativa	
“Vidro-despolido”	Isolado	Baixo
	Micronódulos perilinfáticos	Alto
	LHB significativa	
Fibrose pulmonar	Padrão em “favo-de-mel” basal e periférico	Muito baixo
	Padrão em “favo-de-mel” central e dos andares superiores e médios	Intermédio
	Distorção brônquica	Alto

Retirado de Nunes et al.

² Linfadenopatia hilar bilateral.

A identificação e caracterização pormenorizada das lesões do parênquima são, por vezes, cruciais na distinção entre inflamação activa (24) e fibrose pulmonar, dado que algumas podem diminuir em número e extensão ou mesmo desaparecer por completo (58) e outras serem totalmente irreversíveis (Tabela 7) (24).

Tabela 7: Achados da sarcoidose pulmonar observados na TC torácica e sua reversibilidade (espontaneamente ou sob terapêutica).		
<i>Reversíveis</i>	<i>Irreversíveis</i>	<i>Reversibilidade variável</i>
Micronódulos (55).	Distorção da arquitectura pulmonar e brônquica (55).	Consolidação ³ (55).
Nódulos (55).	Padrão em “favo-de-mel” (55).	Opacidades em “vidro despolido” (55).
Espessamento peribroncovascular (55).	Bronquiectasias de tracção (24).	
	Bolhas enfisematosas (55).	Opacidades lineares (55).
	Perda de volume nos lobos pulmonares superiores e retracção hilar (24).	

Adaptado de Criado et al e Nunes et al.

É, então, possível avaliar a reversibilidade da doença num determinado paciente documentando as suas lesões através da TC torácica. Enquanto a distorção da arquitectura pulmonar, existência de bronquiectasias de tracção, padrão em “favo-de-mel” e bolhas enfisematosas são lesões que traduzem irreversibilidade, os micronódulos, nódulos, espessamento peribroncovascular e consolidações são reversíveis, parcial ou totalmente, em quase todos os casos, mas não em todos. O padrão em “vidro despolido” tem uma reversibilidade mais variável, podendo manter-se estável, piorar ou melhorar com o tempo, o que está de acordo com o facto de poder representar granulomas ou fibrose. Finalmente, o espessamento dos septos devido à

³ As consolidações são total ou parcialmente reversíveis na maioria dos casos, especialmente se rodeadas por micronódulos.

infiltração granulomatosa tende a reverter, ao passo que um padrão linear mais irregular e distorcido corresponde com maior probabilidade a fibrose (55).

Estes dados podem revelar-se fundamentais na decisão terapêutica, assim como na dissipação de dúvidas diagnósticas em apresentações atípicas de sarcoidose pulmonar.

Imagiologia com radionuclídeos

A cintigrafia com Gálio-67 demonstra uma sensibilidade de 60 a 90% na detecção da sarcoidose pulmonar. Apesar disso, a sua especificidade é baixa, uma vez que a maioria das doenças do interstício pulmonar apresenta captação deste radionuclídeo. O achado mais típico dessa técnica, presente em 72% dos pacientes com sarcoidose, é a captação torácica, demonstrando um padrão que lembra a letra grega *lambda* (λ) (Figura 22), devido à captação pelas adenopatias paratraqueais direitas e hilares bilaterais (65).



Figura 22: Cintigrafia com Gálio-67 num paciente do sexo masculino de 26 anos, com sarcoidose confirmada por biópsia. Observa-se o sinal de “*lambda* (λ)”, resultante de uma maior captação do radionuclídeo pelas adenopatias paratraqueais direitas e hilares bilaterais. Retirado de *Prabhakar et al* (66).

A cintigrafia com Gálio-67 parece ser útil na avaliação do prognóstico e da resposta à terapêutica da sarcoidose pulmonar, sendo que nos pacientes em que existe menor grau de captação à partida ou diminuição da captação do radionuclídeo com o tratamento, se verifica uma menor probabilidade de progressão da doença (65).

Esta técnica apresenta, contudo, algumas desvantagens, nomeadamente uma alta dose de radiação, baixa especificidade, elevado tempo de espera e ainda baixa qualidade de imagem (67).

Quanto à PET (Tomografia de Emissão de Positrões) com FDG, o seu papel na sarcoidose permanece por definir. Comparativamente à cintigrafia com Gálio-67, esta técnica apresenta uma melhor resolução espacial, especialmente se combinada com a TC e permite um menor tempo despendido para a realização do exame. Estudos demonstraram que apresenta também maior sensibilidade do que a cintigrafia com Gálio-67, 90 a 100% comparado com 48 a 81%. Mostrou ainda capacidade para avaliação da actividade da sarcoidose pulmonar e resposta à terapêutica, através da diminuição da captação do FDG. Além disso, os achados anteriores ao início do tratamento correlacionam-se com o prognóstico da patologia. Permite ainda a identificação de locais acessíveis para biópsia (67).

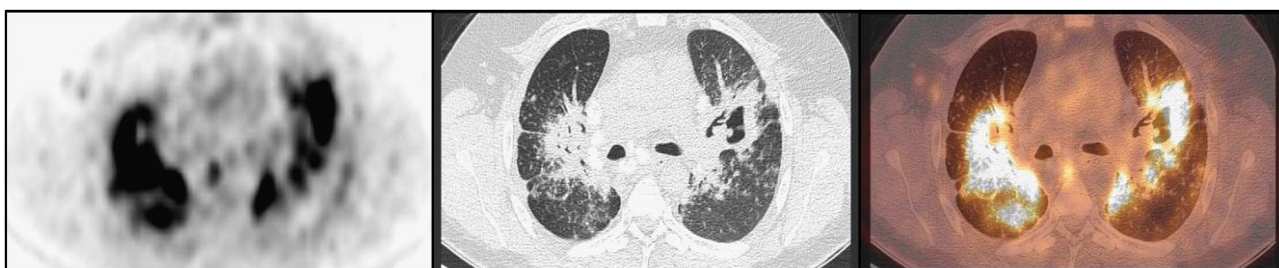


Figura 23: Imagens de PET com FDG (à esquerda), TC torácica (ao meio) e PET-CT (à direita) obtidas em paciente com estadio IV de sarcoidose pulmonar. É possível observar hiperfixação intensa do radiofármaco por massas de fibrose que sugerem a persistência de actividade da doença. Retirado de *Nunes et al* (41).

O achado mais típico da PET com FDG consiste num padrão semelhante ao encontrado na cintigrafia com Gálio-67, com captação por adenopatias hilares, mediastínicas e tecido pulmonar (Figura 23) (65).

Apresenta algumas desvantagens, nomeadamente no respeito à captação não específica do FDG (54) que não permite a distinção de lesões malignas de lesões resultantes da sarcoidose. A esta dificuldade acresce o facto de 1,2 a 2,5% dos pacientes com sarcoidose apresentarem patologia maligna concomitante, nomeadamente cancro do pulmão e linfoma. As lesões de ambas as patologias podem estar presentes em simultâneo e, embora a PET com FDG seja usada para distinguir lesões benignas de malignas, regista-se uma taxa elevada de falsos positivos, uma vez que o radiofármaco é captado quer pelas células cancerígenas, quer pelas lesões granulomatosas resultantes da sarcoidose. Além disso, quando associada à TC implica uma alta dose de radiação, especialmente problemática em doentes jovens (67).

Biópsia transbrônquica e biópsia aspirativa transbrônquica por agulha

Dada a necessidade de análise histológica para confirmação do diagnóstico de sarcoidose, várias ferramentas diagnósticas estão ao dispor para esse fim. Para o envolvimento da mucosa respiratória é usada a, já referida, BEB, para a afecção do parênquima pulmonar emprega-se a BTB e, para análise das linfadenopatias, a BATB por agulha. Todas estas técnicas são realizadas associadamente à broncoscopia (68).

A BTB apresenta uma acuidade diagnóstica de 40 a mais de 90% quando são obtidas quatro a cinco amostras, dependendo também da experiência do broncoscopista (31). A acuidade diagnóstica aumenta com o número de amostras recolhidas, sendo também influenciada pelo local de recolha da amostra (69,70) e pela raça do paciente

(os pacientes de raça negra têm maior probabilidade de ter um resultado positivo) (69). A associação da BTB à BEB, aumenta a acuidade de diagnóstico em mais de 20% (31).

Os estadios mais avançados da doença apresentam maior taxa de diagnóstico através da BTB (estadio I: 55%; estadios II a III: 70%), necessitando, de acordo com alguns autores, de um maior número de amostras recolhidas. Apesar disso, mesmo em pacientes com estadio 0 ou I na radiografia torácica ou sem alterações visualizáveis na TCAR podem apresentar um resultado positivo para granulomas na BTB (69). Segundo *Boer et al* a acuidade desta técnica aumenta com o grau de envolvimento demonstrado pela CT torácica, especialmente se existir padrão reticular ou em “vidro despolido”. Acrescentaram ainda que a biópsia deveria ser realizada no lobo com maior envolvimento (70).

Embora geralmente bem tolerada (70), a BTB está associada a potenciais complicações, nomeadamente pneumotórax e hemorragia (40), com risco de ocorrência de 2% e 5% respectivamente (71), que devem ser tidas em conta.

A BATB é outra das técnicas associadas à broncoscopia, útil na análise de adenopatias mediastínicas e hilares, sendo uma ferramenta usada no diagnóstico da sarcoidose e na exclusão de outras patologias, nomeadamente doença maligna (69).

A acuidade diagnóstica da BATB por agulha para o diagnóstico de sarcoidose tem-se mostrado bastante variável nos vários estudos realizados com o propósito de avaliar esse parâmetro.

De acordo com um estudo efectuado por *Trisolini et al* em 61 pacientes com suspeita de sarcoidose, submetidos a BATB por agulha, a patologia foi diagnosticada em 53 pacientes, sendo que a biópsia do gânglio linfático foi conseguida em 50 dos 53 doentes (94%). Os granulomas típicos estavam presentes em 42 dos 53 pacientes (79%)

e os resultados foram semelhantes para o estadios I e II da doença. Verificou-se ainda que a probabilidade de um resultado positivo era maior quando eram obtidas amostras de dois gânglios linfáticos. De acordo com os autores, a BATB por agulha permite a recolha de biópsias das linfadenopatias em quase todos os doentes com sarcoidose e apresenta uma acuidade diagnóstica elevada, independentemente do estadios, embora seja aconselhada a recolha de amostras de mais do que um gânglio linfático. Sugerem ainda que a mediastinoscopia deverá ser reservada para os pacientes cuja BATB por agulha apresente resultados negativos (72).

A utilização da USEB (Ultrassonografia Endobrônquica) em associação com a BAPT aumenta a acuidade diagnóstica da técnica, pois permite a observação dos gânglios paratraqueais, subcarinais e hilares e a sua biópsia sob visualização directa. De acordo com um estudo realizado por *Garwood et al* em 48 pacientes com suspeita de sarcoidose submetidos a esta técnica, foram encontrados granulomas não caseosos, não-necrotizantes em 41 destes doentes (85%), que mostraram diagnóstico final de sarcoidose, valor superior ao da BAPT convencional (48 a 82%). A técnica demonstrou, assim, uma sensibilidade de 85% para o diagnóstico primário da patologia. Quando associada à BTB demonstra uma acuidade diagnóstica de 94%, embora implique maior risco de complicações. A associação com a BEB aumenta ainda mais a acuidade. No entanto, a acuidade diagnóstica da BAPT aliada à USEB é elevada, o que torna rara a utilização de outras técnicas em associação (71).

Os autores consideraram que a associação da USEB à BATB por agulha é uma técnica segura e pouco invasiva com boa acuidade diagnóstica e baixa morbidade, devendo ser considerada um meio de diagnóstico de escolha na suspeita de envolvimento por sarcoidose dos gânglios mediastínicos. Dada a possibilidade de observar os gânglios mediastínicos por USEB, existe a possibilidade de não usar a TC

torácica para esse fim, o que é vantajoso. Afirmam ainda que esta técnica, comparativamente com a BTB apresentou maior segurança e menor taxa de complicações, além de, neste estudo, ter tido uma acuidade superior (71). Esta técnica apresenta, apesar disso, algumas desvantagens, nomeadamente a necessidade de formação e experiência na sua realização, o que pode dificultar a sua implementação como ferramenta diagnóstica, assim como o facto de apresentar baixa acuidade em alguns grupos de pacientes, nomeadamente aqueles com estadio 0, III e IV da doença, nódulos subcentrímetros e calcificados (71).

Biópsia por Mediastinoscopia

A biópsia por mediastinoscopia é a técnica com maior acuidade diagnóstica na confirmação histopatológica da sarcoidose com envolvimento mediastínico (estádios I e II) (72), sendo considerada o *gold standard* na avaliação de adenopatias mediastínicas sem causa conhecida (71). Apesar disso o risco-benefício e custo-benefício desta técnica, assim como o aparecimento de outros meios de diagnóstico menos invasivos, nomeadamente a BATB por agulha, têm diminuído a sua utilização (72). Esta técnica implica também uma maior morbilidade comparativamente à BTB e a BATB por agulha. Além de que exige ainda a utilização de anestesia geral e implica algumas desvantagens a nível cosmético (71).

Lavado broncoalveolar

Trata-se de um procedimento diagnóstico seguro e minimamente invasivo capaz de providenciar informação muito útil para o diagnóstico da sarcoidose pulmonar (40) e no diagnóstico diferencial com outras patologias do interstício (73), evitando por vezes testes mais invasivos (74).

Determinadas características no LBA podem apontar para o diagnóstico de sarcoidose pulmonar, nomeadamente uma contagem celular ligeiramente elevada, com predomínio de linfócitos (73), especialmente dos linfócitos *T helper* (originando um aumento da relação CD4+/CD8+) (69), juntamente com uma contagem próxima do normal de eosinófilos e neutrófilos, além da ausência de plasmócitos e macrófagos alveolares espumosos (73). Um aumento dos linfócitos no LBA pode ser encontrado em 90% dos pacientes com sarcoidose no momento do diagnóstico (40), traduzindo uma alveolite linfocítica (73).

No que respeita à relação CD4+/CD8+, tal como na sarcoidose, esta apresenta-se alterada noutras patologias do interstício pulmonar. Embora essas alterações não se encontrem associadas a nenhuma patologia em específico.

A relação CD4+/CD8+ está elevada em 50 a 60% dos pacientes com sarcoidose, apresentando, no entanto, alta variabilidade, podendo até estar diminuída em 15% dos doentes. Apesar disso, diferentes estudos chegaram a resultados semelhantes no que toca à sensibilidade e especificidade da elevação da relação CD4+/CD8+ elevada para o diagnóstico de sarcoidose. Uma relação superior a 3,5 apresentou uma sensibilidade de 52 to 59% e uma especificidade de 94 a 96% para o diagnóstico da doença. Adicionalmente, vários estudos chegaram a conclusões semelhantes: em pacientes com um quadro clínico e radiológico sugestivo de sarcoidose, uma relação CD4+/CD8+ elevada no LBA poderá confirmar o diagnóstico, tornando desnecessária a confirmação por biópsia (73).

Num estudo realizado por *Jara-Palomares et al* em 30 pacientes com diagnóstico histológico de sarcoidose submetidos a LBA, a relação CD4+/CD8+ igual ou superior a 3,5 apresentou uma sensibilidade de 40% e uma especificidade de 96,8%.

Apesar dos resultados, os autores relembram que a celularidade encontrada no LBA varia com o estadio da doença, sendo possível encontrar um padrão linfocítico no LBA sem qualquer evidência imagiológica de afecção do interstício, assim como se observou, em estadios mais avançados, uma relação CD4+/CD8+ normal ou diminuída (74).

No que toca ao seguimento do doente, esta técnica não apresentou resultados promissores, embora possa ser útil para o diagnóstico de complicações da sarcoidose pulmonar, nomeadamente infecções (73).

Os resultados do LBA não podem ser interpretados isoladamente, sendo essencial considerar o modo de apresentação e actividade da doença, assim como os hábitos tabágicos do paciente (73).

5.2.2. Sarcoidose Cardíaca

A sarcoidose cardíaca (SC) é, na maioria das vezes, silenciosa (7), sendo clinicamente aparente em somente 5% (2,9–11) dos pacientes. Apesar disso, são encontrados granulomas cardíacos em 25% dos doentes autopsiados (9,10,12). A sua prevalência varia entre 5 e 30% dependendo dos critérios de diagnóstico usados (75).

É importante referir que o envolvimento cardíaco na sarcoidose pode ser primário ou secundário, sendo que, neste último corresponde a uma situação de *cor pulmonale* causado pela HP, consequência da afecção pulmonar por esta patologia. A forma primária deve-se à infiltração granulomatosa do miocárdio (7), a qual será falada seguidamente.

A SC é tida como responsável por 13 a 25% das mortes por sarcoidose (76), ocupando o segundo lugar nas causas de morte por sarcoidose nos países ocidentais

(75). Usualmente é encontrada em adultos jovens mas é também diagnosticada em crianças e idosos. De referir que na população japonesa é mais frequente (4,76), especialmente em mulheres com idade mais avançada (76), mais concretamente com idades superiores a 50 anos (4), estando implicada numa percentagem muito maior de mortes por sarcoidose, entre 58 a 85% (76), constituindo, neste país, a primeira causa de morte pela doença (75).

A importância da sua identificação reside no facto de poder ser fatal (13), até porque a morte súbita pode ser o quadro inaugural da SC (10) o que torna o facto de o diagnóstico ser difícil (2) ainda mais problemático.

Qualquer parte do coração pode estar envolvida (77). As manifestações clínicas dependem da localização dos granulomas e da extensão das lesões (78), assim como da duração da doença e, claro, do indivíduo (76).

O local em que mais frequentemente são encontrados granulomas é no miocárdio (75), mais propriamente no miocárdio esquerdo (4), embora o pericárdio e o endocárdio também possam estar envolvidos (75). Se nos cingirmos somente ao miocárdio esquerdo, a sarcoidose afecta mais frequentemente a parede livre do ventrículo, seguido do septo interventricular (9) (Tabela 8). Não obstante, observa-se uma preferência significativa pelo sistema de condução cardíaco (77), o que está de acordo com a predilecção dos granulomas pela base do septo interventricular, sendo que as anomalias da condução representam a maioria das manifestações da SC (78).

Tabela 8: Regiões do coração afectadas pela SC por ordem decrescente de frequência (7).

Parede livre do ventrículo esquerdo
Septo interventricular
Parede livre do ventrículo direito
Aurícula direita
Aurícula esquerda

Retirado de *Ortega et al.*

Os músculos papilares, a parede do ventrículo direito e a aurícula direita são mais raramente afectadas (Tabela 8) e nunca de forma isolada, o mesmo se passando com o pericárdio, cujo envolvimento está usualmente associado a infiltração miocárdica (75).

5.2.2.1. Manifestações da SC

A clínica é heterogénea (Tabela 9), variando entre indivíduos totalmente assintomáticos, que em 50% dos casos não apresentam sequer alterações no electrocardiograma (12) até um quadro sugestivo de insuficiência cardíaca, nomeadamente com dispneia, ortopneia, palpitações (75,76), especialmente sugestivas num doente com sarcoidose extracardíaca (75), síncope, pré-cordialgia, edemas periféricos ou ainda vertigem (76).

De forma resumida, o clínico pode confrontar-se com três quadros clínicos no que respeita à apresentação inaugural da SC. A forma que mais frequentemente suscita a suspeita diagnóstica é a descoberta de anomalias electrocardiográficas de forma incidental ou sintomas do foro cardíaco num indivíduo já diagnosticado com sarcoidose extracardíaca, quer numa consulta inicial, quer no *follow-up*. Outra das apresentações possíveis é a cardiomiopatia sintomática inaugural ou, finalmente, morte súbita num

individuo sem diagnóstico de SC ou com sarcoidose extracardíaca, acontecendo em 17% dos casos (75).

Quando o envolvimento cardíaco é sintomático, é bastante frequente que essa seja a apresentação inaugural da sarcoidose, sendo que nesses casos, o problema reside na confirmação do diagnóstico do envolvimento cardíaco pela doença. Raramente poderá tratar-se de um caso de SC isolada clínica e radiologicamente, o que dificulta ainda mais o diagnóstico. Em metade dos pacientes existe envolvimento pulmonar concomitante, que apesar de tudo pode ser confundido com edema pulmonar ou dilatação das artérias pulmonares, e num quarto dos doentes existe afecção ocular (75), situações às quais o clínico deve estar atento pelo papel que podem ter na suspeita diagnóstica.

Como já foi referido, as alterações mais frequentemente encontradas são as anomalias da condução, tendo ainda sido relatados casos de arritmias ventriculares, angina de peito e aneurisma ventricular (12). Seguidamente serão mencionadas apenas as alterações mais usuais.

a. Anomalias da condução

São as manifestações da SC mais frequentemente observadas (78), sendo que qualquer parte do sistema de condução pode estar afectada (75). Um amplo espectro de alterações pode estar presente, desde perturbações do nóculo aurículo-ventricular, frequentemente afectado em doentes com SC, provavelmente devido à predilecção dos granulomas pela base do septo interventricular, originando bloqueios aurículo-ventriculares quer de grau I ou II, quer bloqueios completos, que acontecem em 23 a 30% dos pacientes (78).

Podem também estar presentes bloqueios de ramo, sendo o bloqueio do ramo direito mais comum do que o do ramo esquerdo. O primeiro é considerado sugestivo de SC (4,75), especialmente quando é uma anomalia adquirida (75), tendo sido detectada em 57% dos doentes com SC diagnosticada (78).

b. Arritmias

Neste campo, podemos encontrar bradiarritmias e taquiarritmias, responsáveis por quadros sintomáticos que incluem palpitações e síncope, levando por vezes à morte súbita (9). Podemos ainda dividir as anomalias do ritmo causadas pela sarcoidose em arritmias ventriculares e supraventriculares.

As taquicardias ventriculares e existência de focos ectópicos ventriculares representam a segunda forma mais frequente de apresentação de afecção cardíaca pela sarcoidose, presentes em até 23% dos pacientes. Este tipo de arritmias é tido como o principal responsável pela morte súbita nos doentes com SC (78).

As arritmias supraventriculares, como são a fibrilação auricular, o *flutter* auricular, focos ectópicos auriculares e taquicardia paroxística (75), são menos comuns, sendo detectadas em 19% dos doentes. Podem ser atribuídas, não só ao aparecimento de granulomas na parede das aurículas, potencial causador de fibrilação auricular ou flutter auricular, assim como à dilatação destas cavidades secundária à disfunção do ventrículo esquerdo ou à *cor pulmonale* decorrentes da sarcoidose pulmonar (SC secundária) (78), esta última mais frequente (75). Existem ainda relatos de envolvimento do nódulo sinusal pela presença de granulomas (78) com consequente má resposta ao exercício ou mesmo bloqueio sinoauricular (75).

c. Envolvimento valvular

Dentro das anomalias valvulares, a válvula mais frequentemente afectada é a mitral, embora possa ocorrer envolvimento de qualquer uma das válvulas cardíacas (76). No que respeita à válvula mitral, é a regurgitação mitral a alteração encontrada mais vezes na SC com afecção valvular (78), sendo que é mais usual dever-se a envolvimento dos músculos papilares do que destruição directa dos folhetos valvulares(76,78).

A apresentação pode ser aguda, com descompensação hemodinâmica devido à disfunção ou ruptura súbita dos músculos papilares, ou insidiosa, caracterizando-se pela hipertrofia compensatória e dilatação do ventrículo esquerdo (78).

d. Insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva é a segunda causa mais frequente de morte em doentes com SC após a morte súbita (76,78), podendo ser observada em 30% dos pacientes (75). A associação com anomalias da condução e/ou do ritmo é observada frequentemente (75). Neste contexto, a insuficiência cardíaca pode dever-se a envolvimento directo do miocárdio com disfunção diastólica, através do aumento da rigidez ventricular, disfunção sistólica ou ambas, a insuficiência valvular ou ainda a insuficiência cardíaca direita por HP (SC secundária).

Estes doentes podem apresentar um quadro sugestivo de cardiomiopatia dilatada ou restritiva (76,78).

Tabela 9: Principais manifestações da SC e suas características essenciais.	
<i>Tipo de manifestação</i>	<i>Características</i>
Anomalias da condução	As mais frequentes (78). Bloqueio ramo direito (4,75).
Arritmias	Arritmias ventriculares são mais frequentes, especialmente as taquicardias ventriculares e a presença de focos ectópicos. Primeira causa de morte súbita (78).
Valvular	A válvula mais frequentemente afectada é a mitral (76). A anomalia mais usual é a insuficiência mitral (78).
ICC	Segunda causa mais frequente de morte súbita (76,78). Frequentemente associada a anomalias da condução e arritmias (75). Pode ser sistólica, diastólica ou IC direita (76,78) .

e. Envolvimento pericárdico

A afecção pericárdica isolada é muitíssimo rara. Apesar disso, em quase um quinto dos doentes foi encontrado edema pericárdico assintomático de pequeno volume através de ecocardiografia (78). Usualmente o envolvimento pericárdico ocorre por extensão da doença miocárdica (12). Casos de tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva devidos à SC são extremamente raros (78).

5.2.2.2. Diagnóstico da SC

O diagnóstico da SC constitui na maioria das vezes uma tarefa desafiante. As manifestações clínicas são inespecíficas (77) ou até inexistentes (79). Além disso, não existe nenhuma técnica diagnóstica que combine boa sensibilidade e especificidade para a detecção da SC primária (7). A estratégia mais usada como *gold standard* tem tido por base as *guidelines* emitidas pelo “Ministério Japonês da Saúde e Bem-estar” (80), as

mais recentes são as revistas em 2006 pela *Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders* (Tabela 10), embora a sua acuidade ainda não tenha sido validada (81).

Tabela 10: Guidelines do “*Japanese Ministry of Health and Welfare*” para o diagnóstico da SC revistas em 2006 (*Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*) (77).

Diagnóstico histológico	A SC está confirmada quando as amostras obtidas por biópsia endomiocárdica demonstram a existência de granulomas não caseosos de células epitelióides com diagnóstico histológico ou clínico de sarcoidose extracardíaca.	
Diagnóstico clínico	Mesmo que a biópsia endomiocárdica não demonstre a existência de granulomas não caseosos de células epitelióides, se a sarcoidose extracardíaca estiver diagnosticada histologicamente ou clinicamente, as duas condições seguintes estiverem presentes e mais do que um em seis dos critérios básicos de diagnóstico.	
	1. Dois ou mais dos quatro critérios major de diagnóstico presentes.	
	2. Um em quatro critérios major cumpridos e dois ou mais dos cinco critérios minor presentes.	
	Critérios Major	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bloqueio aurículo-ventricular avançado 2. Adelgaçamento da base do septo interventricular 3. Existência de imagem de captação no estudo imagiológico com Gálio 4. Diminuição da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 50%
Critérios Minor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anomalias electrocardiográficas: arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, contracções ventriculares precoces multifocais ou frequentes, bloqueio completo do ramo direito, desvio do eixo ou onda Q anormal) 2. Ecocardiograma: anomalias na movimentação ou na morfologia da parede cardíaca (aneurisma da parede do ventrículo ou espessamento da parede). 3. Exames de Medicina Nuclear: anomalias da perfusão detectadas em estudos de SPECT⁴ com Tálzio-201 ou Tecnécio-99m. 4. RMC⁵ com gadolínio: realce tardio do miocárdio. 5. Biópsia endomiocárdica: existência de fibrose intersticial ou infiltração monocitária até grau moderado. 	

Retirado de *Bussinguer et al.*

⁴ Single Photon Emission Computerized Tomography.

⁵ Ressonância Magnética Cardíaca.

Dado o potencial risco de vida que a SC representa para o doente com sarcoidose, o diagnóstico e tratamento precoces podem ser vitais (7,82), acrescentando ainda que, quanto mais precoce a instituição do tratamento da SC, maior a sua eficácia (75). Embora ainda não exista evidência científica de que todos os doentes diagnosticados com sarcoidose, mesmo sem sintomas cardíacos, devem ser investigados de forma mais agressiva na procura de SC (7), não existe consenso nesse ponto, provavelmente devido à dualidade desta patologia: potencialmente fatal (76) mas, apesar disso, rara em indivíduos sem sintomas ou, quando assintomática, de curso benigno (75). No entanto, é praticamente unânime que, na avaliação inicial de um doente recém-diagnosticado com sarcoidose se realize um rastreio sumário na procura de SC (75,76,83).

Autores que apoiam o rastreio em doentes diagnosticados com sarcoidose propuseram que a avaliação inicial comece por uma história clínica e exame objectivo detalhados. Além disso, afirmam que deverá ser realizado um electrocardiograma (75,76,83) e um ecocardiograma transtorácico (76,83).

Os doentes que não apresentem alterações na primeira avaliação deverão ser mantidos em vigilância e avaliados periodicamente para despiste de afecção cardíaca. Não existe unanimidade acerca de qual deverá ser o intervalo de tempo em que tal deverá ocorrer. Uma proposta razoável consiste numa avaliação anual (76) ou bianual (83), com história clínica e exame físico completo, juntamente com um electrocardiograma e ecocardiografia (76).

Seguidamente far-se-á a análise dos principais exames complementares de diagnóstico em uso para o rastreio e diagnóstico da SC.

a. Electrocardiograma

A realização do electrocardiograma (ECG) é recomendada como rastreio inicial de SC em doentes diagnosticados com sarcoidose extracardíaca, numa tentativa de despiste da primeira (76), como ferramenta de monitorização periódica em doentes com ou sem evidência clínica de envolvimento cardíaco (76,78) e é tida como necessária à avaliação inicial num doente recém - diagnosticado com SC (78). Trata-se de um exame complementar de diagnóstico com múltiplas vantagens, nomeadamente o facto de ser não invasivo, facilmente reproduzível e barato. É, no entanto, pouco sensível (75).

De notar que cerca de 50% dos doentes com diagnóstico de sarcoidose sistémica apresentam anomalias electrocardiográficas (78), segundo alguns autores esta percentagem pode atingir valores entre 60 e 75% dos pacientes (75).

As alterações mais comumente observadas são, como seria de prever, anomalias da condução, tendo uma prevalência muito variável (12 a 62%) (75). Outros exemplos são, nomeadamente, alterações inespecíficas da repolarização, arritmias de diversos tipos e padrões de pseudo-enfarte (75,78). Estas alterações podem corresponder a SC e requererem investigação mais profunda na tentativa de excluir a sua existência (78).

Apesar de tudo, uma vez que as alterações encontradas no ECG podem ser pouco específicas para SC, dever-se-á ter especial cuidado se o indivíduo em questão apresentar história de enfarte agudo do miocárdio, factores de risco para tal ou outras condicionantes que possam tornar mais prováveis anomalias da condução ou do complexo QRS (82).

Outro exame complementar de diagnóstico referido no âmbito da SC é o SAECG (*Signal-Averaged Electrocardiogram*) que tem a capacidade de analisar com maior acuidade os complexos QRS obtidos no ECG de rotina, nos quais a infiltração

granulomatosa do miocárdio pode induzir alterações passíveis de ser detectadas desta forma (83), apresentando uma sensibilidade de 52% e uma especificidade de 82% (82).

b. Ecocardiograma

O ecocardiograma está, para alguns autores, incluído no rastreio inicial de SC em doentes diagnosticados com sarcoidose (76), sendo muito útil para despoletar a suspeita de envolvimento cardíaco num doente com sarcoidose extracardíaca diagnosticada, uma vez que não serve como meio de identificar a etiologia de eventuais alterações encontradas (79).

A infiltração granulomatosa no miocárdio apresenta-se inicialmente como um espessamento ligeiro deste, especialmente evidente no septo interventricular, podendo originar uma hipertrofia assimétrica desta estrutura. Com a evolução da doença, à medida que a cicatrização ocorre, poderão surgir aneurismas e adelgaçamento miocárdico (78). De referir que esta técnica é incapaz de detectar granulomas microscópicos (77).

A avaliação ecocardiográfica destes pacientes deverá incluir a medição das cavidades cardíacas, apreciação das funções sistólica e diastólica, medição da espessura do miocárdio ventricular e pesquisa de anomalias na cinética das paredes cardíacas, não esquecendo ainda a avaliação das válvulas cardíacas, pesquisa de derrame pericárdico e determinação da pressão na artéria pulmonar (78).

Trata-se de um exame não invasivo, capaz de detectar anomalias cardíacas causadas pela sarcoidose (78), nomeadamente e mais usualmente, alterações sugestivas de cardiomiopatia dilatada, sendo possível encontrar-se um ventrículo globalmente hipocinético ou, devido à descontinuidade típica das lesões da SC, com anomalias isoladas na movimentação da parede ventricular (79). Pode ainda observar-se hipertrofia

miocárdica (77), decorrente da infiltração granulomatosa ou edema, ou regiões de adelgaçamento da parede, especialmente no septo interventricular, provável consequência da cicatrização (79).

Outros achados incluem derrame pericárdico, aneurismas ventriculares, diminuição da fracção de ejeção, insuficiência valvular, prolapso da válvula mitral, insuficiência cardíaca diastólica (77). Está última é um achado comum embora inespecífico (79). Em 14 a 41% dos casos foram detectadas alterações por ecocardiograma em pacientes sem queixas e sem anomalias electrocardiográficas (77).

c. Monitorização Holter das 24 horas

A monitorização Holter das 24 horas é aconselhada por vários estudos como um exame indicado aquando da suspeita de SC, logo que este diagnóstico esteja confirmado (75) e eventualmente para rastreio (80).

Este exame permite a detecção de anomalias do ritmo subclínicas ou não detectadas pelo electrocardiograma de rotina, podendo ainda detectar taquiarritmias ou bloqueios aurículo-ventriculares em doentes assintomáticos (77). Sendo um exame de fácil realização e não invasivo, o seu uso para avaliação rotineira de pacientes com diagnóstico de SC é recomendado (78).

d. Biópsia endomiocárdica

Em teoria, o melhor exame auxiliar de diagnóstico para confirmação do diagnóstico é a biópsia endomiocárdica (4). No entanto, embora com boa especificidade, quase de 100% (13), na prática clínica apresenta baixa sensibilidade (4), inferior a 25% (13), e reduzida acuidade diagnóstica, diagnosticando o envolvimento cardíaco em apenas 20% dos casos. É provável que tal se deva ao facto de a amostra ser

recolhida no ventrículo direito (9,77) ou no ápex do septo interventricular (77), locais onde os granuloma sarcóides não são tão frequentes, comparativamente com a parede livre do ventrículo esquerdo e a base do septo interventricular. Adicionalmente, muitas vezes, as lesões são descontínuas (9,77), especialmente no início da doença (77), o que dificulta ainda mais a obtenção de um resultado positivo na biópsia. Estas características tornam necessária a aquisição de várias amostras (77), o que a juntar ao facto de se tratar de um procedimento invasivo, com potencial para complicações graves (75), oferece a esta técnica algumas limitações (4), fazendo com que não seja recomendado o seu uso rotineiro para confirmação do diagnóstico de SC, aconselhando-se a sua reserva para situações de dúvidas diagnósticas (77).

Sendo que um paciente com diagnóstico de sarcoidose que apresente alterações no electrocardiograma e/ou insuficiência cardíaca com alterações nos exames de imagem (nomeadamente RMC com gadolínio), mesmo com resultado negativo na biópsia, deverá ser considerado como tendo o diagnóstico de SC (11).

e. Imagiologia com radionuclídeos

Dentro da imagiologia com radionuclídeos, a modalidade mais usada no estudo da SC é a SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) de perfusão miocárdica (75).

Diversos radionuclídeos podem ser usados, nomeadamente o Sestamibi-Tecnécio-99m, o Tálcio-201 e o Gálio-67.

O Sestamibi-Tecnécio-99m e o Tálcio-201 são considerados mais sensíveis do que o Gálio-67 (21), sendo o primeiro tido como o melhor dos dois em termos de sensibilidade para a detecção do envolvimento miocárdico, embora implique níveis superiores de radioactividade (77).

As imagens usualmente encontradas nos estudos com Sestamibi-Tecnécio-99m ou Tálcio-201 apresentam uma diminuição da captação do radiofármaco distribuída de forma descontínua por diversas regiões do miocárdio (uma vez que são captados por células viáveis, em regiões de tecido cicatricial, inflamação, necrose ou isquémia, não haverá fixação), não delimitada por territórios vasculares, sendo essa a grande diferença relativamente à doença coronária isquémica (21). De notar que o Tálcio-201 é considerado um radionuclídeo mais eficaz na identificação de patologia coronária isquémica (84), o principal diagnóstico diferencial nestes casos (21).

Outra diferença entre estas duas patologias prende-se com o facto de, quando as imagens são obtidas sob *stress* (exercício físico ou stress farmacológico, por exemplo com dipiridamol), ao contrário do que se observa na doença coronária isquémica, em que existe estenose das artérias coronárias, na qual se verifica aumento dos defeitos de captação, na SC tal não se observa (21), não havendo alteração dos mesmos, podendo até haver diminuição das zonas de menor captação do radiofármaco, comparativamente com a imagem obtida em repouso, um fenómeno denominado “distribuição inversa” (Figura 24) (21,77). Pensa-se que este fenómeno esteja relacionado com uma vasoconstrição microvascular das arteríolas coronárias próximas dos granulomas (75), quer por inflamação activa, com libertação de mediadores inflamatórios (histamina, serotonina, leucotrienos), ou mesmo por existência de anomalias metabólicas regionais que são atenuadas pela vasodilatação consequente ao *stress* (21).

É importante acrescentar que a resposta ao dipiridamol, com maior ou menor melhoria dos defeitos de captação, está, aparentemente, relacionada com a resposta à terapêutica com corticosteróides (21). Embora este fenómeno possa estar presente noutras cardiomiopatias, no contexto clínico adequado poderá ser de grande ajuda. A utilização de Tálcio-201 pode ainda ser útil na monitorização da resposta ao tratamento

pois os defeitos de captação encontrados apresentam correlação com a terapêutica (77), podendo diminuir, desaparecer totalmente ou manter-se estáveis se se tratarem de regiões com fibrose (21).

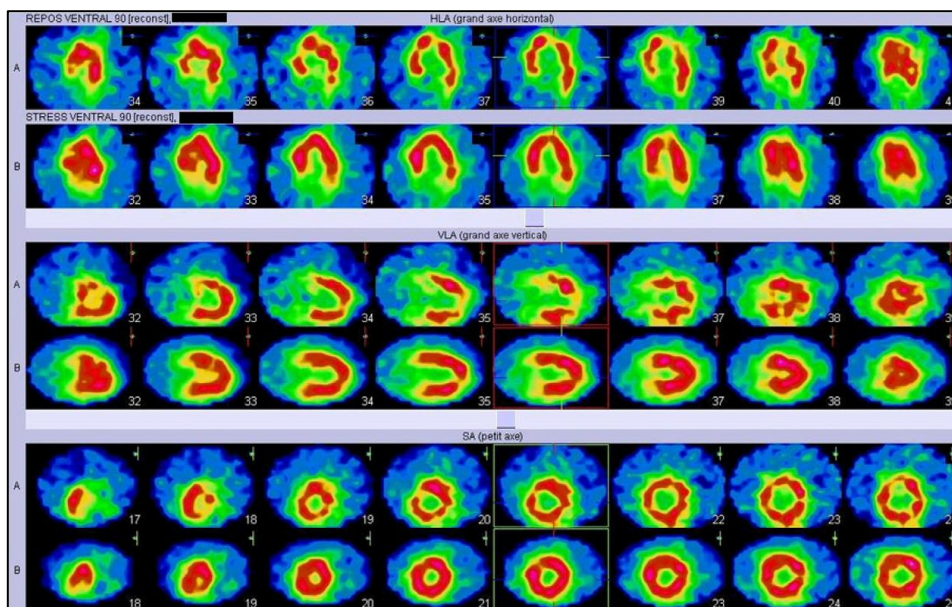


Figura 24: Cintigrafia com Tálzio-201 em repouso (séries A), onde se observam áreas não específicas de menor captação, e após administração de dipiridamol (séries B), onde é visível o fenómeno de distribuição inversa. Retirado de *Chapelon-Abrie et al* (21).

Finalmente, o Gálio-67, ao contrário do Tálzio-201, acumula-se em áreas de inflamação activa, podendo ser eficaz na identificação de áreas onde esse processo esteja a ocorrer, tendo, deste modo, utilidade na monitorização da resposta ao tratamento (85). Em simultâneo, apenas tem resultados positivos quando a SC se encontra em fase activa, o que faz com que a sua sensibilidade seja muito mais baixa do que a dos restantes radionuclídeos mas a sua especificidade seja de quase 100% (75).

O Gálio-67 pode ser combinado com o Tálzio-201 de modo a aumentar a sensibilidade da técnica e auxiliar na orientação terapêutica, uma vez que torna possível a identificação de áreas de inflamação (85). Pode também ser combinado com o Sestamibi-Tecnécio-99m também para aumentar a acuidade diagnóstica. Apesar disso, dadas as vantagens das alternativas, o Gálio-67 encontra-se quase em desuso (75).

Estes exames complementares de diagnóstico, apesar das suas diversas vantagens na avaliação do doente com suspeita ou diagnóstico de SC e na monitorização do seu tratamento, não são recomendados para o rastreio de envolvimento cardíaco em indivíduos com sarcoidose diagnosticada noutros sistemas (77,78) dada a sua baixa especificidade (86).

De referir que são especialmente úteis em pacientes com *pacemaker* ou cardio-desfibrilhador implantado aos quais não se aconselha a realização de RMC (21), como veremos adiante.

f. Tomografia de emissão de positrões com FDG

A PET com FDG é um dos exames complementares de diagnóstico actualmente emergente no diagnóstico da SC (Figura 25) (75,77), assim como na monitorização do tratamento (21,77), uma vez que demonstra diminuição da captação do FDG com a corticoterapia (85).

A patogénese da sarcoidose passa por diversos estadios, como já foi anteriormente referido, desde infiltrado inflamatório, edema e formação de granulomas ao aparecimento de fibrose e tecido cicatricial (80). Dado que o FDG se acumula em células que se encontram a usar a glucose como fonte de energia, faz sentido que este exame evidencie as lesões activas da sarcoidose, uma vez que as células inflamatórias sofrem um aumento da expressão dos transportadores de glucose na sua membrana plasmática, sendo este princípio aplicável a qualquer órgão (80). É preciso não esquecer que a quantidade de células inflamatórias no granuloma não é constante ao longo do tempo, sendo que inicialmente o número de monócitos e macrófagos é maior e, à medida que este amadurece, estes vão sendo substituídos por células epitelióides, o que pode fazer com que a PET seja mais eficaz na detecção de lesões da CS em fase inicial.

Na mesma ocasião, no mesmo órgão, é possível encontrar lesões com diferentes tempos de evolução (21).

Existe, no entanto, uma limitação considerável neste exame: o FDG sofre captação também pelo miocárdio saudável (77), pois os miócitos não usam somente ácidos gordos livres como fonte de energia, podendo também utilizar glucose, o que pode originar falsos positivos e imagens com lesões pouco nítidas (80). Assim sendo, é essencial que se sigam protocolos específicos para minimizar este processo (77) (nomeadamente jejum nas horas que precedem o exame, alteração da dieta com redução do consumo de hidratos de carbono e/ou aumento da quantidade de proteínas consumidas ou ainda administração de heparina não fraccionada), pois poderão não o eliminar totalmente (80).

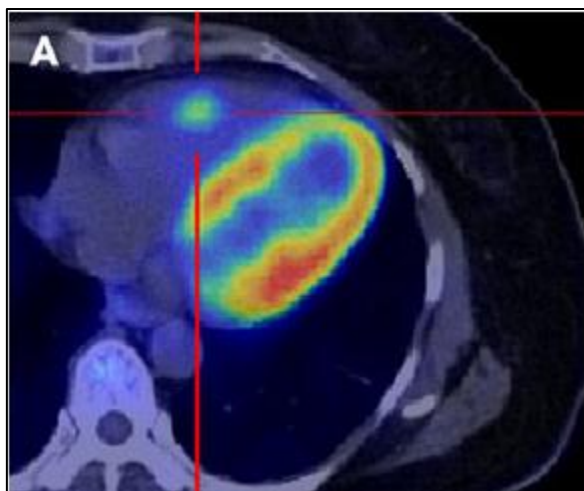


Figura 25: Imagem de PET-CT com FDG obtida num paciente do sexo feminino com 51 anos, com suspeita de CS, após jejum nocturno. É observável a captação significativa difusa de FDG no ventrículo esquerdo e mais ligeira e focal no ventrículo direito. Retirado de *Ohira et al* (80).

A sensibilidade da PET na sarcoidose cardíaca foi avaliada em 82% (87), ao passo que a especificidade em 39 a 91%. Valor que se deve provavelmente à já referida captação do FDG pelo miocárdio saudável mesmo mediante o uso de protocolos específicos para o evitar, à possibilidade de se poder observar captação de FDG na

cardiomiopatia dilatada não causada pela sarcoidose (75,85) e, finalmente, à HP que aumenta a captação de FDG pelo septo interventricular e pelo ventrículo direito, o que também pode enviesar os resultados (75). Por outro lado, há que considerar a existência de lesões sarcóides cardíacas em pacientes que não satisfazem os critérios de diagnóstico da SC aplicados (80).

Apesar disso, é de salientar que pequenos estudos concluíram também que a PET é significativamente mais sensível do que os estudos com radionuclídeos, nomeadamente com Gálio-201 e Sestamibi-Tecnécio-99m (85).

g. Ressonância magnética cardíaca com gadolínio

Actualmente, o exame complementar de diagnóstico não invasivo que apresenta maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de afecção cardíaca primária pela sarcoidose é a ressonância magnética cardíaca (RMC) com gadolínio. É também a técnica de imagem que apresenta maior eficácia no diagnóstico precoce (7), considerada por alguns autores o actual *gold standard* para o diagnóstico da SC (83).

As anomalias mais frequentemente encontradas são do tipo funcional e morfológico, nomeadamente áreas de dilatação ventricular, alterações segmentares da contractilidade, zonas de menor espessura na base do ventrículo esquerdo, insuficiências valvulares e derrame pericárdico (7).

Para além disso, é ainda possível observar os infiltrados granulomatosos intramiocárdicos, surgindo como zonas de hipersinal em T2 (21,80) e de maior realce precoce pelo gadolínio, ambos devido ao edema decorrente da inflamação, mais localizado à periferia do granuloma, sendo que na porção central o sinal é de menor intensidade, provavelmente devido à existência de tecido hialino nessa região. De referir que o realce tardio pelo gadolínio se deve à diminuição do número de miócitos viáveis

(Figura 26), causada por ruptura das suas membranas ou pelo aumento do espaço intersticial, como acontece no tecido cicatricial (21), podendo, apesar disso, também ocorrer na presença de edema (88).

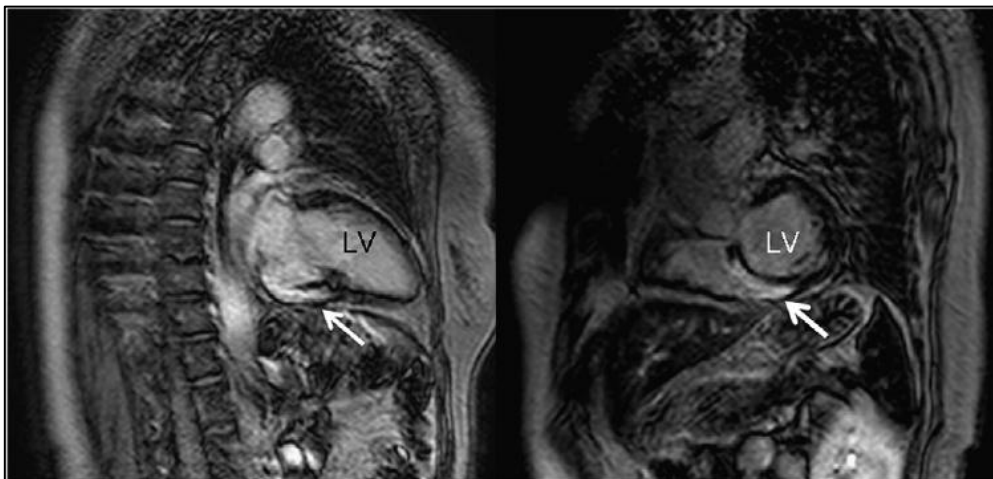


Figura 26: Imagens do ventrículo esquerdo obtidas por CMR. À esquerda, imagem do eixo curto e à direita imagem do eixo longo, obtidas em fase tardia após a administração de gadolínio, com ponderação em T1. É visível a captação tardia da porção basal da parede postero-anterior do ventrículo esquerdo (setas), sugerindo a presença de fibrose ou edema. Retirado de *Nomura et al* (88).

São diversos os padrões de realce encontrados na RMC nestes pacientes, designadamente, pode observar-se realce linear nas regiões subepicárdicas e mesomiocárdicas, realce transmural ou ainda realce nodular com uma distribuição descontínua (75).

É importante não esquecer que existem características mais sugestivas do diagnóstico de SC do que de outras patologias que é necessário ter em conta, pois alguns destes padrões não são específicos de SC por si só. É especialmente sugestiva a localização destas lesões na base do septo interventricular (21) e nas paredes laterais, assim como a localização mesomiocárdica (83) (ao invés da localização subendocárdica resultante da isquémia miocárdica (76)) e a sua distribuição nodular (21), não relacionada com territórios vasculares das artérias coronárias (o que também contribui para o diagnóstico diferencial com isquémia miocárdica) (85).

A sensibilidade e especificidade da RMC não estão totalmente definidas. Foram realizados alguns estudos, um dos quais demonstrou, numa série de 58 pacientes com suspeita de envolvimento cardíaco por sarcoidose, uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 78% (89).

A RMC apresenta diversas vantagens, nomeadamente a capacidade de obtenção de imagens com detalhe anatómico de qualidade, no sentido de uma boa avaliação cardíaca estrutural, assim como a possibilidade de avaliar a função ventricular global ou regional através de estudos dinâmicos (75) com maior resolução espacial que outras técnicas, nomeadamente o ecocardiografia (76).

Além disso, a RMC permite a observação das três fases de evolução da SC: inicialmente, edema miocárdico, depois com infiltração granulomatosa, terminando com a fase de cicatrização, sendo que estes três estádios podem ser encontrados em simultâneo (7). É ainda possível distinguir regiões de inflamação aguda, com espessamento miocárdico, anomalias da motilidade da parede cardíaca, aumento do sinal em T2 devido ao edema, de regiões de inflamação crónica, com adelgaçamento miocárdico e disfunção sistólica devido à existência de tecido cicatricial (Figura 27). É um bom exame também para monitorização da resposta ao tratamento (75), pois consegue avaliar quer a presença, quer a actividade da doença e com boa sensibilidade e especificidade, apresentando correlação com a evolução clínica dos pacientes submetidos a terapêutica com corticosteróides (85). Adicionalmente, segundo alguns estudos, os seus achados poderão ter implicações no prognóstico do doente. Por fim, não expõe o doente a radiação ionizante (75).

A RMC pode ainda ser usada para guiar a realização da biópsia endomiocárdica em situações nas quais esta é inevitável, de modo a possibilitar uma maior acuidade diagnóstica. (75).

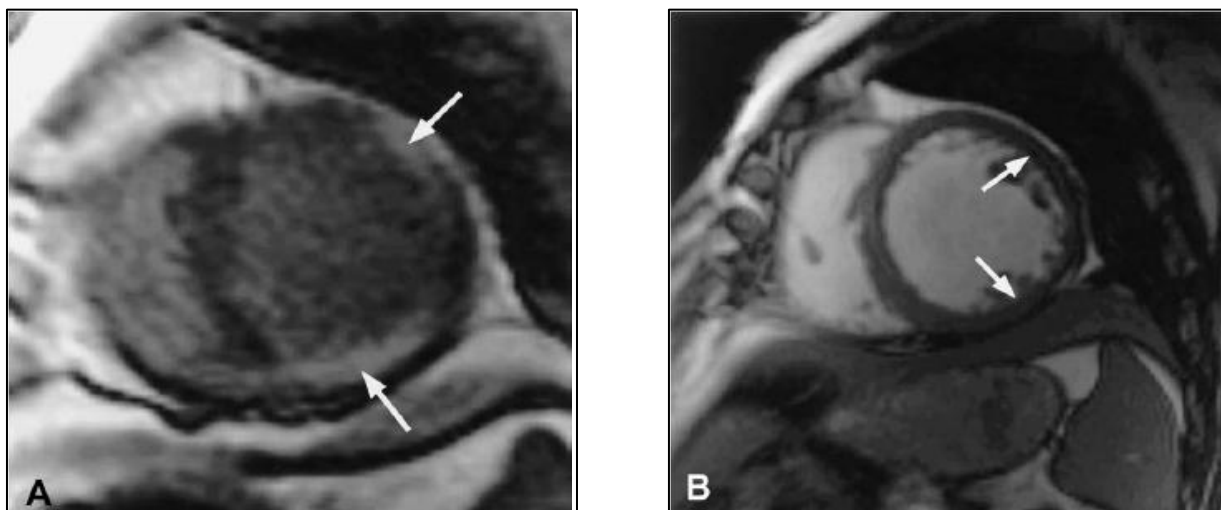


Figura 27: Imagens obtidas por CMR com gadolínio, num paciente do sexo masculino de 53 anos, com história de sarcoidose pulmonar em estadio II que se apresentou com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Na imagem A, corte axial, em inversão-recuperação do eixo curto, obtida 10 minutos após a administração de gadolínio, é possível observar captação de contraste nalguns segmentos do miocárdio esquerdo (setas). Na imagem B, corte axial obtido em sequência SSFP do eixo curto no final da sístole, é possível observar regiões do miocárdio com perda de espessura e hipocinéticas (setas) que correspondem às áreas captantes de contraste observadas na imagem A. Retirado de *Smedema et al* (89).

Existem, no entanto, algumas desvantagens. No que toca à imagem, o facto de a sua qualidade variar com as diferentes técnicas de aquisição, além de que a interpretação desta pode ser difícil, pela qualidade variável, alterações ligeiras do sinal difíceis de distinguir de artefactos e, por fim, dado o sinal do miocárdio saudável sofrer alterações à medida que o tempo decorre após a injeção do contraste. Outra limitação major consiste no facto de este exame complementar de diagnóstico não poder ser usado em pacientes com dispositivos de *pacing* ou cardio-desfibriladores implantados (75,83), embora não seja uma contra-indicação absoluta, assim como a administração de contraste exige especial cuidado em doentes com insuficiência renal (76) ou está mesmo contra-indicada se a taxas de filtração glomerular for inferior a 30 mL/min/1,73 m² (83).

Posto isto, globalmente, é razoável afirmar que, com algumas limitações, a RMC apresenta inúmeras vantagens no diagnóstico da SC e na monitorização da resposta à terapêutica. Adicionalmente, a sua disponibilidade nas unidades de saúde é crescente, tornando provável que, num futuro próximo, desempenhe um papel indispensável no diagnóstico e seguimento desta patologia (85).

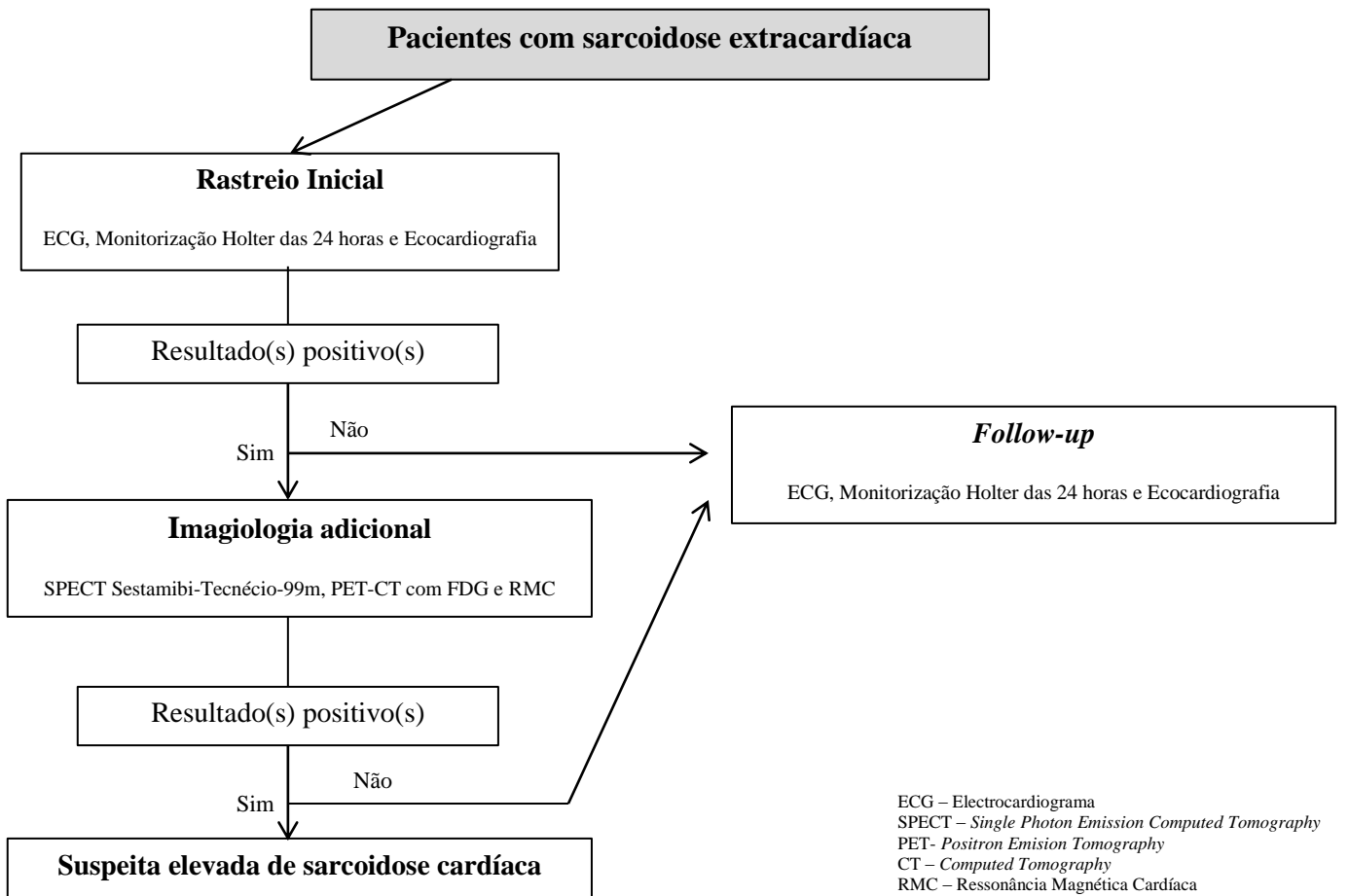
Sendo o diagnóstico de SC um desafio para o clínico, assenta necessariamente em três princípios, diagnóstico de SC, presença de anomalias cardíacas compatíveis com SC e, por último, exclusão de outras causas de doença cardíaca (4). No entanto, esta é uma tarefa mais complexa do que aparenta pois, além de todas as dificuldades que a sintomatologia levanta, já referidas, nenhum dos exames complementares combina boa especificidade e sensibilidade (Tabela 11) (76).

Tabela 11: Sensibilidade e especificidade de diversos exames complementares de diagnóstico no diagnóstico de envolvimento cardíaco pela sarcoidose (76).

<i>Exame complementar de diagnóstico</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>
Electrocardiograma	Baixa	Baixa
Ecocardiograma	Baixa a moderada	Baixa
Cintigrafia com Tecnécio – 99m ou Tálzio-201	Moderada	Moderada
Cintigrafia com Gálio – 67	Baixa	Alta
PET com FDG	Alta	Moderada a alta
Ressonância Magnética Cardíaca com gadolínio	Moderada a alta	Alta

Retirado de *Kim et al.*

Assim, é necessário escolher da forma mais ponderada possível as ferramentas a serem usadas no diagnóstico da SC e *follow-up* dos pacientes com sarcoidose extracardíaca (Figura 28).



Adaptado de *Ohira et al.*

Figura 28: Algoritmo de rastreio e diagnóstico de SC em doentes com sarcoidose extracardíaca (80).

6. Conclusão

Sendo uma doença multissistémica, a sarcoidose demonstra especial predilecção pelo tórax. Aproximadamente 90% dos pacientes com sarcoidose apresentam, nalgum ponto da evolução da doença, envolvimento torácico, sendo que 48% tem afecção torácica isolada.

A sarcoidose intratorácica possui um larguíssimo espectro de manifestações clínicas e é dotada de variadas apresentações possíveis no que respeita aos exames complementares de diagnóstico. Além disso, é frequentemente assintomática e não está disponível qualquer exame complementar que combine simultaneamente elevada sensibilidade e elevada especificidade no seu diagnóstico. Todas estas características tornam o seu reconhecimento difícil e o seu diagnóstico particularmente complexo. Assim sendo, o diagnóstico assenta em três pilares distintos, dados clínicos e/ou radiológicos compatíveis com a doença, observação histológica de granulomas não caseosos e exclusão de outras doenças que possam produzir aspectos semelhantes. Além disso, é necessário que o diagnóstico atinja três objectivos, confirmação histológica da doença, avaliação da extensão e grau do envolvimento orgânico, avaliação da actividade da patologia e, finalmente, determinação da necessidade de início da terapêutica.

Apesar disso, tendo em conta os dados disponíveis sobre os factores de risco desta doença, conhecendo e avaliando as suas manifestações clínicas, assim como as apresentações mais usuais através dos exames complementares, é possível estabelecer uma figura mais nítida do comportamento desta patologia e assim tornar o diagnóstico mais alcançável.

7. Agradecimentos

Os meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que tornaram tudo isto possível,

Ao Professor Dr. Carlos Robalo Cordeiro e à Dr.^a Cláudia Loureiro, pelo tempo e paciência dispensados.

Ao Diogo, por toda a ajuda, apoio e carinho.

À minha família, pelo amor e apoio incondicionais.

A todos os meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado durante toda esta caminhada.

8. Referências bibliográficas

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2011 Jan;139(1):174–82.
2. De Boer S, Wilsher M. Review series: Aspects of interstitial lung disease. Sarcoidosis. *Chronic respiratory disease*. 2010 Jan;7(4):247–58.
3. Newman LS, Rose CS, Bresnitz E a, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Dec 15;170(12):1324–30.
4. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007 Jan;2:46.
5. Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. Therapeutics and clinical risk management. *Dove Medical Press*; 2009 Jun;5(3):575–84.
6. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885–9.
7. Herráez Ortega I, López González L. [Thoracic sarcoidosis]. *Radiología*. 2011;53(5):434–48.
8. Vagal AS, Shipley R, Meyer C a. Radiological manifestations of sarcoidosis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(3):312–25.
9. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 22;357(21):2153–65.
10. Jones N, Mochizuki M. Sarcoidosis: epidemiology and clinical features. *Ocular immunology and inflammation*. 2010 Apr;18(2):72–9.
11. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *The European respiratory journal*. Supplement. 2001 Sep;32:56s–68s.
12. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP, Fishback NF. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1995 Mar;15(2):421–37.
13. Judson M. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *The American journal of the medical sciences*. 2008;29425:26–33.
14. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *Journal of the American Medical Association*. 1899 Dec 23;XXXIII(26):1620–1.

15. Fernández Fabrellas E. [Epidemiology of sarcoidosis]. *Archivos de bronconeumología*. 2007 Feb;43(2):92–100.
16. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999 Oct;14(4):735–7.
17. Baughman RP, Culver D a, Judson M a. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Am Thoracic Soc; 2011 Mar 1;183(5):573–81.
18. Park HJ, Jung JI, Chung MH, Song SW, Kim HL, Baik JH, et al. Typical and atypical manifestations of intrathoracic sarcoidosis. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. The Korean Society of Radiology; 2009;10(6):623–31.
19. Wirnsberger RM, De Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *The Netherlands journal of medicine*. 1998 Aug;53(2):53–60.
20. Judson M a. The management of sarcoidosis by the primary care physician. *The American journal of medicine*. 2007 May;120(5):403–7.
21. Chapelon-Abric C. Cardiac sarcoidosis. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*. Elsevier Masson SAS; 2012 Jun;41(6 Pt 2):e317–30.
22. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007 May;131(5):1414–23.
23. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Dec 1;164(11):2085–91.
24. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, De Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America Inc*. Radiological Society of North America; 2010;30(6):1567–86.
25. Behbehani N, JayKrishnan B, Khadadah M, Hawa H, Farah Y. Clinical presentation of sarcoidosis in a mixed population in the middle east. *Respiratory medicine*. 2007 Nov;101(11):2284–8.
26. Ohta H, Tazawa R, Nakamura A, Kimura Y, Maemondo M, Kikuchi T, et al. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Löfgren’s

- syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Internal medicine* (Tokyo, Japan). 2006 Jan;45(9):659–62.
27. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001 May;44(5):725–43; quiz 744–6.
 28. Dönmez S, Kisacik B, Pamuk ON, Pehlivan Y, Aydoğdu E, Yürekli OA, et al. Are clinical features in Löfgren's syndrome-related erythema nodosum different from idiopathic erythema nodosum? *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2012 Oct;29(2):128–31.
 29. Sharma SK, Soneja M, Sharma A, Sharma MC, Hari S. Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools. *The Indian journal of medical research*. 2012 May;135(5):621–9.
 30. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero a, Salazar a, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *The American journal of medicine*. 1999 Sep;107(3):240–5.
 31. Parrish S, Turner JF. Diagnosis of sarcoidosis. *Disease-a-month : DM*. Elsevier Inc.; 2009 Nov;55(11):693–703.
 32. Cottin V. [Pulmonary sarcoidosis: Diagnostic challenges]. *La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne*. 2011 Feb;32(2):93–100.
 33. Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1371–80.
 34. Baughman RP, Lower EE, Gibson K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*. Elsevier Masson SAS; 2012 Jun;41(6 Pt 2):e289–302.
 35. FitzGerald MX. Pulmonary sarcoidosis. *Medicine*. 2004 Feb;32(2):148–52.
 36. Fuhrer G, Myers JN. Intrathoracic sarcoidosis. *Disease-a-month : DM*. Elsevier Inc.; 2009 Nov;55(11):661–74.
 37. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2004 Dec;25(24):2243–78.
 38. Nunes H, Uzunhan Y, Freynet O, Humbert M, Brillet P-Y, Kambouchner M, et al. Pulmonary hypertension complicating sarcoidosis. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*. Elsevier Masson SAS; 2012 Jun;41(6 Pt 2):e303–16.

39. Hennebicque A-S, Nunes H, Brillet P-Y, Moulahi H, Valeyre D, Brauner MW. CT findings in severe thoracic sarcoidosis. *European radiology*. 2005 Jan;15(1):23–30.
40. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008 Sep;14(5):455–61.
41. Nunes H, Uzunhan Y, Freynet O, Naccache J-M, Bouvry D, Brillet P-Y, et al. [Thoracic sarcoidosis]. *Presse médicale (Paris, France: 1983)*. 2010 Jan;39(1):93–106.
42. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. American College of Cardiology Foundation; 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43–54.
43. Diaz-Guzman E, Farver C, Parambil J, Culver D a. Pulmonary hypertension caused by sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2008 Sep;29(3):549–63, x.
44. Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *European Respiratory Monograph*. 2005;32:259–64.
45. Rasheed* A. Patterns of Pulmonary Function Test (PFT) Abnormalities in Sarcoidosis. *CHEST Journal*. 2012 Oct 1;142(No. 4_MeetingAbstracts):446A.
46. Shulimzon T, Koslow M. Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis, Sarcoidosis Diagnosis and Management, Prof. Mohammad Hosein Kalantar Motamedi. 2011. p. 47–70.
47. Laohaburanakit P, Chan A. Obstructive sarcoidosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2003 Oct;25(2):115–29.
48. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001 Sep;120(3):881–6.
49. Handa T, Nagai S, Fushimi Y, Miki S, Ohta K, Niimi A, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1851–6.
50. Lamberto C, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2061–8.
51. Balan a, Hoey ETD, Sheerin F, Lakkaraju A, Chowdhury FU. Multi-technique imaging of sarcoidosis. *Clinical radiology*. The Royal College of Radiologists; 2010 Sep;65(9):750–60.

52. Chapman JT, Mehta AC. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2003 Sep;9(5):402–7.
53. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest*. 2001 Jul;120(1):109–14.
54. Hoang DQ, Nguyen ET. Sarcoidosis. *Seminars in roentgenology*. 2010 Jan;45(1):36–42.
55. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet P-Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012 Sep;40(3):750–65.
56. Magkanas E, Voloudaki a, Bouros D, Prassopoulos P, Alexopoulou C, Tzanakis N, et al. Pulmonary sarcoidosis. Correlation of expiratory high-resolution CT findings with inspiratory patterns and pulmonary function tests. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2001 Sep;42(5):494–501.
57. SCADDING JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *British medical journal*. 1961 Dec 4;2(5261):1165–72.
58. Chiles C. Imaging features of thoracic sarcoidosis. *Seminars in roentgenology*. 2002 Jan;37(1):82–93.
59. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *European journal of radiology*. 2010 Jan;73(1):66–73.
60. Avital M, Hadas-Halpern I, Deeb M, Izbicki G. Radiological findings in sarcoidosis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2008;10(8-9):572–4.
61. Ors F, Gumus S, Aydogan M, Sari S, Verim S, Deniz O. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013 Jan;8(1):8.
62. Severo A, Melo A De, Marchiori E, Capone D. Aspectos tomográficos e anatomopatológicos da sarcoidose. *Radiologia Brasileira*. 2011;44(4):220–4.
63. Harada T, Nabeshima K, Matsumoto T, Akagi T, Fujita M, Watanabe K. Histological findings of the computed tomography halo in pulmonary sarcoidosis. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009 Jul;34(1):281–3.
64. Herráez Ortega I, Alonso Orcajo N, López González L. [The “sarcoid cluster sign”. A new sign in high resolution chest CT]. *Radiología*. 2013;51(5):495–9.

65. Mañá J, Kroonenburgh M Van. Clinical usefulness of nuclear imaging techniques in sarcoidosis. *European respiratory Monograph*. 2005;32:284–300.
66. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard J-AO, Aquino SL. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. *AJR. American journal of roentgenology*. 2008 Mar;190(3 Suppl):S1–6.
67. Jain V, Hasselquist S, Delaney MD. PET scanning in sarcoidosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011 Jun;1228:46–58.
68. Halme M, Piilonen A, Taskinen E. Comparison of endobronchial and transbronchial biopsies with high-resolution CT (HRCIT) in the diagnosis of sarcoidosis. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2001 Apr;109(4):289–94.
69. Chapman JT, Mehta AC. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2003 Sep;9(5):402–7.
70. De Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax*. 2009 May;64(5):436–9.
71. Garwood S, Judson M a, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1298–304.
72. Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, Paioli D, Alifano M, Boaron M, et al. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Apr;135(4):837–42.
73. Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007 Oct;28(5):486–95.
74. Jara-Palomares L, Martín-Juan J, Gómez-Izquierdo L, Cayuela-Domínguez A, Rodríguez-Becerra E, Rodríguez-Panadero F. Bronchoalveolar Lavage Findings in Patients With Diffuse Interstitial Lung Disease: Prospective Study of a Cohort of 562 Patients. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. Elsevier; 2009 Mar;45(3):115–21.
75. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010 Aug;31(4):428–41.
76. Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Array, editor. American heart journal. BMJ Group*; 2009 Jan;157(1):9–21.

77. Bussinguer M, Danielian A, Sharma OP. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2012 Dec;14(6):652–64.
78. Bargout R, Kelly RF. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. *International Journal of Cardiology*. 2004 Nov;97(2):173–82.
79. Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. *Progress in cardiovascular diseases*. Elsevier Inc.; 2010;52(4):336–46.
80. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. ¹⁸F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011 Sep;38(9):1773–83.
81. Sohn I-S. Cardiac sarcoidosis: oldies but not goodies. *Korean circulation journal*. 2011 Jun;41(6):296–8.
82. Schuller JL, Olson MD, Zipse MM, Schneider PM, Aleong RG, Wienberger HD, et al. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011 Nov;22(11):1243–8.
83. Mantini N, Williams B, Stewart J, Rubinsztain L, Kacharava A. Cardiac sarcoid: a clinician's review on how to approach the patient with cardiac sarcoid. *Clinical cardiology*. 2012 Jan;35(7):410–5.
84. Baggish AL, Boucher C a. Radiopharmaceutical agents for myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1668–74.
85. Habersberger J, Manins V, Taylor a J. Cardiac sarcoidosis. *Internal medicine journal*. 2008 Apr;38(4):270–7.
86. Yeboah J, Lee C, Sharma OP. Cardiac sarcoidosis: a review 2011. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011 Sep;17(5):308–15.
87. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003 Jul;44(7):1030–6.
88. Nomura S, Funabashi N, Tsubura M, Uehara M, Shiina Y, Daimon M, et al. Cardiac sarcoidosis evaluated by multimodality imaging. *International journal of cardiology*. 2011 Jul 15;150(2):e81–4.
89. Smedema J-P, Snoep G, Van Kroonenburgh MPG, Van Geuns R-J, Dassen WRM, Gorgels APM, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 May 17;45(10):1683–90.