

Sarcoidose

Sara Castelo Branco¹, Karin Luz¹, Cândida Fernandes², Jorge Cardoso³

¹Interna de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Unidade Funcional de Medicina 4, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatovenereologia/Graduated Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief, Dermatology, Hospital de Curry Cabral, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – A sarcoidose consiste numa doença inflamatória multissistémica, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela formação de granulomas não-caseosos nos órgãos envolvidos, predominantemente pulmões e gânglios intratorácicos. O envolvimento cutâneo ocorre em cerca de 25-35% dos casos, é habitualmente um achado precoce e constitui um local acessível e seguro para estudo histológico. As lesões cutâneas podem ter várias apresentações, incluindo pápulas, nódulos, placas e cicatrizes infiltradas. O diagnóstico baseia-se no reconhecimento das características clínicas, imagiológicas e histológicas e exclusão de outras doenças granulomatosas. O diagnóstico precoce e tratamento sistémico (quando necessário) poderão prevenir complicações futuras.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da Pele; Granuloma; Sarcoidose.

Sarcoidosis

ABSTRACT – Sarcoidosis is an inflammatory multisystemic disease of unknown etiology, which is characterized by the formation of noncaseating granulomas in the organs involved, mainly lungs and intrathoracic lymph nodes. Skin involvement occurs in 25-35%; it is usually an early finding and it is an accessible and safe location for histopathological study. Cutaneous lesions may present with a variety of morphologies, including papules, nodules, plaques, and infiltrated scars. The diagnosis of sarcoidosis is supported by the recognition of compatible clinical, imagiologic and histopathologic features, and the exclusion of other granulomatous disorders. Early diagnosis and systemic treatment could prevent future complications.

KEY-WORDS – Granuloma; Sarcoidosis; Skin Diseases.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose consiste numa doença inflamatória de envolvimento sistémico, que se caracteriza pela formação de granulomas não-caseosos nos órgãos envolvidos. Afecta tipicamente adultos jovens. Em mais de 90% dos casos há envolvimento pulmonar, no entanto esta patologia pode afectar virtualmente qualquer órgão/sistema.

A sua etiologia não é conhecida, contudo pensa-se que existe uma tendência genética adquirida para o desenvolvimento de resposta imunológica aquando de exposição a determinadas partículas, contribuindo para a lesão orgânica.

A sintomatologia pode ser muito variável, dependendo dos órgãos envolvidos.

Ao longo dos últimos anos têm surgido novos avanços na compreensão da sarcoidose. O presente artigo pretende sumarizar e rever os recentes avanços e conhecimentos desta patologia, nomeadamente no que diz respeito à etiopatogénese, características clínico-patológicas, diagnóstico e tratamento. Neste sentido, foi feita uma revisão da literatura, baseada em bases de dados, como o *PubMed*, bem como em livros de dermatologia. A revisão da literatura incluiu ainda a pesquisa de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados. Foram seleccionados artigos publicados em português, inglês ou espanhol, de acordo com o conteúdo do título e/ou resumo.

Correspondência: Dr.ª Sara Castelo Branco
Unidade Funcional de Medicina 4 - Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta, 50 - 1169-1024 Lisboa, Portugal
E-mail: saraoliveira9@sapo.pt

Recebido/Received
Julho/July 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Artigo de Revisão

EPIDEMIOLOGIA

A sarcoidose afeta pessoas de todos os grupos étnicos e etários, com um pico de incidência entre os 20 e 39 anos de idade.¹ A incidência varia extensamente ao longo das diversas regiões geográficas, tendo-se verificado uma maior incidência nos países desenvolvidos, com a maior incidência mundial registada na Suécia (estimada em 64/100.000).²

Esta patologia pode-se agregar em famílias e raças específicas, sendo 3 a 4 vezes mais comum na raça negra.³ Adicionalmente, a base imunogenética do doente poderá estar relacionada com as manifestações clínicas da sarcoidose e, por conseguinte, explicar a heterogeneidade desta patologia.⁴ Estudos epidemiológicos mostraram uma significativa heterogeneidade nas apresentações clínicas e na gravidade da doença, nos diferentes grupos étnicos.^{5,6} Nesta perspetiva, os doentes de raça negra apresentam uma evolução mais grave e aguda da doença, sendo frequente o envolvimento extra-torácico.³

ETIOPATOGÊNESE

A etiopatogénese da sarcoidose não é totalmente conhecida, no entanto vários progressos têm sido alcançados na sua compreensão. Actualmente, tem sido proposta a hipótese de que a exposição ambiental (agentes orgânicos ou inorgânicos) em hospedeiros geneticamente predispostos contribui para a activação de resposta imune, inflamação granulomatosa e lesão tecidual fibrótica secundária.

A hipótese de que agentes ambientais estão envolvidos na etiopatogénese da sarcoidose tem sido sustentado por alguns estudos, que sugerem risco elevado em indivíduos expostos a insecticidas, a ambientes mofados e em empregos agrícolas.⁷ Esta hipótese baseia-se ainda na sua ocorrência em determinados grupos profissionais, incluindo bombeiros, tripulantes de navios, cortadores de madeira, mecânicos, profissionais de saúde e fotocopiadores.^{4,8,9}

Entre os antigénios infecciosos relacionados com a sarcoidose, o *Mycobacterium tuberculosis* tem estado no centro da investigação etiológica. Técnicas modernas identificaram o gene catalase-peroxidase (mKatG) do *Mycobacterium tuberculosis* em biópsias arquivadas de sarcoidose.¹⁰ Outros antigénios infecciosos foram relacionados com a sarcoidose, como o *Rhodococcus equi*, espécies de *Nocardia*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, espécies fúngicas, o *Tropheryma whipplei* e linhagens de vírus.^{4,8}

Os factores genéticos desempenham um papel significativo na prevalência, manifestações clínicas e prognóstico da sarcoidose.¹¹ A documentação de diversas famílias com 2 ou mais membros afectados é sugestiva da predisposição genética desta patologia. A heterogeneidade intra-racial das apresentações clínicas e prognóstico torna pouco provável a existência de um único gene na etiologia da sarcoidose. Estudos sugerem que diversos alelos conferem susceptibilidade à doença (HLA DR 11, 12, 14, 15 e 17), enquanto outros são considerados protectores (por exemplo: HLA-DR1 e DR4).⁴ Os alelos HLA-DQB1*0201 e HLA-DRB1*0301 são fortemente associados a doença aguda e prognóstico favorável.¹²

Agentes infecciosos, orgânicos e inorgânicos são possíveis antigénios na sarcoidose. Qualquer antigénio etiológico é provavelmente eliminado, deixando um produto não degradável ou iniciando uma resposta imune de reacção cruzada com um auto-antigénio. A célula apresentadora de antigénio (APC), para além da produção de elevados níveis de factor de necrose tumoral- α (TNF- α), secreta interleucina (IL) - 12, 15 e 18, proteína inflamatória de macrófagos 1 (MIP-1), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).¹³ A característica fundamental da sarcoidose consiste na presença de células T CD4+ que interagem com as APCs para iniciar a formação e manutenção dos granulomas. As células T CD4+ libertam IL-2 e Interferão- γ . As células CD4+ activadas diferenciam-se em células T *helper* tipo 1 (Th1) e secretam predominantemente IL-2 e interferão- γ . A eficiência do processamento e apresentação de antigénios e libertação de citocinas está provavelmente sob controlo genético. Os granulomas sarcoides podem persistir, resolver ou conduzir à fibrose. Macrófagos alveolares activados, no contexto de resposta predominante de células T *helper* tipo 2 (Th2), estimulam a proliferação de fibroblastos e produção de colagénio, contribuindo para um processo progressivo de fibrose.¹⁴

HISTOPATOLOGIA

O granuloma da sarcoidose caracteriza-se por uma reacção inflamatória crónica formada pela acumulação de células epitelióides, monócitos, linfócitos, macrófagos e fibroblastos.¹⁵ Células gigantes multinucleadas são frequentemente encontradas entre as células epitelióides, no interior do folículo do granuloma e, muitas vezes, apresentam inclusões citoplasmáticas, como corpos asteróides, corpos de *Schaumann* e inclusões cristalinas (oxalato de cálcio ou outros sais de cálcio).¹⁶

A nível pulmonar, os granulomas são mais comumente encontrados nos septos alveolares, paredes dos brônquios e artérias ou veias pulmonares.

CLÍNICA

A sarcoidose pode envolver qualquer órgão, no entanto, em mais de 90% dos casos, manifesta-se por adenopatias intra-torácicas, envolvimento pulmonar, sinais ou sintomas cutâneos ou oculares, ou combinação destes.¹⁴

Em aproximadamente metade dos casos, o diagnóstico é estabelecido "acidentalmente" por alterações imagiológicas em exame radiológico de tórax de rotina, em doentes assintomáticos.

As manifestações respiratórias mais frequentes incluem tosse, dispneia e toracalgia, podendo estar associadas a astenia, mal-estar, febre ou perda ponderal. Do exame físico, ferevres são incomuns e sibilos podem estar presentes quando existe envolvimento endobrônquico ou bronquiectasias de tracção.

A sarcoidose impõe diagnóstico diferencial com outras doenças granulomatosas pulmonares, tais como: infeção por *Mycobacterium*, infeções fúngicas, pneumonites de

hipersensibilidade, pneumoconiose, granuloma de corpo estranho, imunodeficiências primárias, granulomatose linfomatóide, vasculites granulomatosas e síndrome inflamatória de reconstituição imunológica.

O envolvimento cutâneo é comum (ocorrendo em 25 a 35% dos doentes com sarcoidose), sendo muitas vezes subdiagnosticado, dado a variabilidade morfológica das lesões.¹⁴ As lesões são habitualmente assintomáticas e as apresentações mais frequentes são pápulas ou nódulos.

Sarcoidose papular – apresenta-se como numerosas pápulas, não descamativas, de 1 a 10mm, em alguns casos, com ligeira depressão central. Mais frequentemente afecta a face, nomeadamente ao nível das sobrancelhas e sulco nasogeniano¹⁷ As lesões são habitualmente dispersas, mas podem confluir, levando à formação de placas, anulares ou não-anulares.¹⁸ Estas lesões podem ser clinicamente difíceis de distinguir de rosácea granulomatosa, tumores dos anexos cutâneos, xantelasmas ou xantomias.¹⁹

Sarcoidose nodular – resulta de um conjunto de granulomas sarcoides na derme ou tecido subcutâneo.²⁰ Os nódulos podem ser únicos ou múltiplos e apresentam habitualmente 1 a 2 cm de diâmetro. No nariz, a sarcoidose nodular assemelha-se a rinofima.²¹ A **sarcoidose subcutânea** (ou sarcoidose Darier-Roussy) é a forma de sarcoidose nodular que envolve primariamente o tecido subcutâneo.²² Apresenta-se como nódulos hiperpigmentados, violáceos ou eritematosos e localizam-se predominantemente nas extremidades superiores. Nos antebraços, as lesões podem coalescer e formar bandas lineares.

Sarcoidose maculo-papular – consiste em manchas ligeiramente hiperpigmentadas, associadas a pápulas

ligeiramente infiltradas, habitualmente com 1 mm de diâmetro. As lesões acometem sobretudo a face, podendo também envolver a região cervical, tronco, extremidades e mucosas.

Lupus pernio – caracteriza-se por nódulos, placas ou pápulas infiltradas, eritematosas ou violáceas, que se distribuem sobretudo na região central da face (ponta e asa do nariz, região malar, podendo envolver lábios e pavilhão auricular). Menos comumente afecta o dorso das mãos e os dedos das mãos ou dos pés. Sem tratamento pode progredir para lesões cosmeticamente desfigurantes. A sua presença associa-se a risco elevado para doença extra-cutânea, nomeadamente envolvimento do tracto respiratório.²³

Sarcoidose em placas – apresenta-se como placas infiltradas, ovais ou anulares, habitualmente eritematosas ou acastanhadas, podendo ser descamativas. Os locais frequentes de envolvimento são os membros superiores, dorso e nádegas.²⁴ A **sarcoidose angioplúide** consiste numa variante em que numerosas telangiectasias se desenvolvem na superfície das placas. A **sarcoidose psoriasiforme** é uma forma de sarcoidose em placas, que se apresenta como placas eritematosas, bem delimitadas e descamativas, que podem ser clinicamente indistinguíveis das lesões de psoríase.

Sarcoidose ulcerativa – resulta da ulceração de placas atróficas, habitualmente devido a trauma.²⁵ Na maioria dos casos, associa-se a envolvimento sistémico da sarcoidose, incluindo outras lesões cutâneas. As úlceras podem-se desenvolver na mucosa oral, assemelhando-se, quando únicas, a neoplasias malignas e, quando múltiplas, a lesões herpéticas ou estomatite aftosa.

Sarcoidose hipopigmentada – afecta quase exclusivamente doentes melanodérmicos. As lesões manifestam-se

Tabela 1 - Apresentações extra-pulmonares e extra-cutâneas mais frequentes por órgão/sistema.

ÓRGÃO / SISTEMA	TIPO DE ENVOLVIMENTO
Neurológico	Mononeuropatia craniana, disfunção neuroendócrina, encefalopatia focal ou multifocal, mielopatia, hidrocefalo, meningite asséptica, neuropatia periférica
Ocular	Uveíte anterior (mais comum) ou posterior
Tracto respiratório superior	Seios perinasais: Congestão e pólipos nasais, sinusite, anósmia, epistáxis. Laringe: Disfonia, estridor ou insuficiência respiratória aguda
Glândulas exócrinas	Aumento doloroso das glândulas salivares ou parótidas
Glândulas endócrinas	Envolvimento do hipotálamo (com défice na produção das respetivas hormonas) Infiltração tireóide: bócio, nódulo solitário
Sistema cardiovascular	Arritmias, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, valvulopatias Hipertensão pulmonar
Sistema gastrointestinal	Raro (< 1%), estômago é o mais frequente
Sistema urinário	Hipercalcémia, hipercalcúria e nefrolitíase Nefrite intersticial
Sistema reticulo-endotelial	Adenopatias Esplenomegália Hepatomegália/alteração das provas de função hepática
Sistema musculo-esquelético	Quistos ósseos Poliartrite aguda (simétrica) Miosite granulomatosa difusa

Artigo de Revisão

como manchas ou placas pouco infiltradas hipopigmentadas, arredondadas ou ovaladas e bem delimitadas.¹⁷

O eritema nodoso é a manifestação cutânea inespecífica mais comum da sarcoidose. Os doentes apresentam nódulos subcutâneos de superfície eritematosa, predominantemente localizados na região tibial anterior. Manifesta-se em pelo menos 25% dos doentes com sarcoidose, sendo clínica e histologicamente idêntico ao eritema nodoso secundário a outras causas.²⁶ O eritema nodoso ocorre habitualmente na fase aguda da doença e associa-se a prognóstico favorável.²⁹ Outras formas inespecíficas incluem: eritema multiforme, prurigo, síndrome de Sweet, calcinose cutânea e hipocratismo digital.

As restantes manifestações extratorácicas estão resumidas na Tabela 1.

Alguns quadros específicos são descritos associados à sarcoidose como a síndrome de Löfgren, que consiste na combinação de eritema nodoso, adenopatias hilares, poliartralgia migratória e febre. A presença de todas as características tem especificidade de 95% para o diagnóstico de sarcoidose e associa-se a prognóstico favorável e a remissão espontânea.²⁷ A síndrome de Heerfordt-Waldenström, também associada à sarcoidose, cursa com febre, aumento da parótida, uveíte anterior e parésia facial.²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sarcoidose baseia-se na presença de manifestações clínicas e imagiológicas compatíveis, evidência histológica de granulomas não caseosos e exclusão de outras doenças granulomatosas.

Todos os doentes com diagnóstico suspeito de sarcoidose devem ser submetidos a uma avaliação clínica, que inclua uma história clínica e exame físico completos. A avaliação clínica tem por objectivo colher informação clínica que suporte o diagnóstico de sarcoidose e exclua outros diagnósticos alternativos, caracterizar a gravidade do envolvimento pulmonar e identificar envolvimento extra-pulmonar.

A par da avaliação clínica, vários exames complementares podem ser realizados nos doentes com a hipótese diagnóstica de sarcoidose:

Avaliação analítica – As alterações que se observam habitualmente na avaliação analítica incluem: anemia (anemia de doença crónica), leucopenia e, mais raramente, eosinofilia ou trombocitopenia; elevação da velocidade de sedimentação e proteína C reativa (PCR), hipercalcémia e hipercalcúria; elevação de fosfatase alcalina (sugerindo envolvimento hepático); hipergamaglobulinémia e fator reumatóide positivo. Sugere-se a realização de prova de tuberculina (teste de Mantoux) ou análise de libertação do interferão-gama (IGRA) para exclusão de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*.

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é produzida pelas células epitelióides do granuloma sarcóide.²⁸ O nível sérico da ECA está elevado em cerca de 75 % dos doentes com sarcoidose não-tratados.²⁹ No entanto, o valor da ECA para o diagnóstico de sarcoidose é limitado, face à sua baixa sensibilidade e insuficiente especificidade.^{29,30} Neste sentido o nível

sérico da ECA não deve ser utilizado isoladamente para confirmar ou excluir o diagnóstico de sarcoidose. Adicionalmente, o nível sérico da ECA não se correlaciona com a gravidade da doença.³¹ A corticoterapia apresenta um efeito independente nos níveis da ECA, tornando as suas avaliações seriadas de valor limitado nos doentes corticotratados.^{32,33}

O teste de Kveim consiste num teste cutâneo intra-dérmico (semelhante ao teste da tuberculina), o qual utiliza uma suspensão homogeneizada de células do baço, fígado ou ganglionares, extraídas de doente com sarcoidose (o reagente de Kveim-Siltzbach), de modo a desencadear uma resposta granulomatosa sarcóide, aproximadamente após 3 semanas. A sua utilização é limitada, uma vez que o reagente não está comercialmente disponível e é positivo em apenas 80% das formas agudas da doença, diminuindo a sua positividade com a evolução para a forma crónica.³⁴

Telerradiografia de tórax – É o exame imagiológico mais comumente utilizado na avaliação da sarcoidose pulmonar. Todos os doentes avaliados com o diagnóstico provável de sarcoidose devem realizar uma telerradiografia de tórax. Em 1961, Scadding propôs um sistema de estadiamento radiológico³⁵, que foi posteriormente modificado. O atual sistema de estadiamento radiológico inclui: Estádio 0 – sem adenopatias ou infiltrados; estágio I – adenopatias hilares bilaterais; estágio II – adenopatias hilares e infiltrados pulmonares; estágio III – infiltrados pulmonares apenas; estágio IV – fibrose pulmonar.³⁶

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) – A TCAR apresenta uma maior sensibilidade do que a telerradiografia de tórax, permitindo uma melhor caracterização das estruturas e identificação de possíveis complicações. A TCAR tipicamente revela alterações do parênquima pulmonar com predominância pelos andares médio e superior. As alterações habitualmente observadas são: adenopatias mediastínicas, estreitamento irregular dos ramos broncovasculares, nódulos junto aos vasos, às regiões brônquicas ou subpleurais, estreitamento das paredes brônquicas, opacificação em “vidro despolido”, consolidação nodular, ocasionalmente com cavitação, quistos, bandas parenquimatosas e fibrose com distorção da arquitectura pulmonar e bronquiectasias de tracção.

Cintigrafia com gálio-67 – Não está recomendada para avaliação de rotina na sarcoidose, uma vez que não é específica e um resultado negativo não exclui o diagnóstico.³⁷ A sua utilização pode ser útil no diagnóstico quando os resultados mostram os sinais de “panda” ou “lambda”. A cintigrafia produz o sinal de “panda” pelo padrão de captação quando há comprometimento do parênquima pulmonar, lacrimal e das glândulas parótidas.³⁸ O sinal de “lambda” corresponde ao padrão observado quando há acometimento hilar bilateral e dos gânglios paratraqueais direitos.³⁹

Tomografia por Emissão de Positrões com flúor-18-fluorodeoxiglicose (PET FDG-18F) – A sua utilização para avaliação diagnóstica de rotina não é recomendada, pois trata-se de um exame dispendioso e que não permite estabelecer o diagnóstico definitivo de sarcoidose, uma vez que um resultado positivo pode ser consequência de uma condição

inflamatória alternativa ou malignidade. Pode ser útil na identificação de potenciais locais acessíveis para a realização de biópsia⁴⁰ e na sugestão da presença de doença em órgãos relativamente inacessíveis (como cérebro e coração).³⁶

Avaliação funcional respiratória – permite avaliar a gravidade do envolvimento pulmonar e monitorizar a evolução da doença, com avaliações sequenciais. As provas de função respiratória caracteristicamente revelam um padrão ventilatório restritivo, com redução na capacidade vital forçada (FVC) e no volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV₁), habitualmente associado a uma diminuição na capacidade de difusão no monóxido de carbono. Pelo menos 50% dos doentes apresentam concomitantemente um padrão ventilatório obstrutivo, com redução no rácio FEV₁/FVC.⁴¹

Broncofibroscopia – permite a colheita de lavado broncoalveolar (LBA) e a realização de biópsias endobrônquica e/ou transbrônquica, de particular interesse como método minimamente invasivo. O LBA demonstra habitualmente uma redução do número de células CD8, uma elevação do rácio CD4/CD8 e uma elevação do número de células T activadas, células CD4, imunoglobulinas e células IgG-secretoras.⁴² O LBA é particularmente importante para a exclusão de diagnósticos alternativos, nomeadamente infecções ou neoplasias. A tríade constituída por: Rácio CD4/CD8 > 4:1, percentagem linfocitária ≥16% e a demonstração de granulomas não caseosos na biópsia transbrônquica, foi considerada como o teste mais específico para o diagnóstico de sarcoidose, com um valor preditivo positivo de 81% na distinção de sarcoidose de outras patologias. A identificação do D-dímero no LBA é também sugestivo do diagnóstico de sarcoidose. A biópsia transbrônquica tem um rendimento relativamente elevado (50 – 75%) nos doentes com diagnóstico suspeito de sarcoidose pela presença de adenopatias hilares ou alterações parenquimatosas pulmonares.⁴³ As biópsias endobrônquicas são frequentemente positivas e devem ser realizadas preferencialmente em mucosa hiperemiada.⁴⁴ A realização de biópsia endobrônquica concomitante com biópsia transbrônquica aumenta o rendimento diagnóstico.⁴⁵

AVALIAÇÃO INICIAL DO ENVOLVIMENTO SISTÊMICO

Os doentes, após a confirmação do diagnóstico de sarcoidose, devem realizar uma avaliação para exclusão de doença sistémica. Neste sentido, a seguinte avaliação deve ser realizada: História clínica e exame físico detalhados, avaliação analítica (incluindo hemograma completo, calcémia, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, ECA e sedimento urinário), radiografia de tórax, testes de função pulmonar, ECG, teste de tuberculina ou IGRA e avaliação oftalmológica.^{5,46} De acordo com a presença ou ausência de alterações nesta avaliação, exames adicionais podem ser solicitados para complementar o estudo inicial.

TRATAMENTO

O tratamento da sarcoidose tem, como objectivos, a prevenção e controlo da deterioração orgânica, o alívio sintomático e a melhoria da qualidade de vida. A maioria

dos doentes com sarcoidose não tem indicação para tratamento, devendo a decisão de tratar reflectir sobre o risco da toxicidade do tratamento contra o potencial benefício do mesmo.¹⁴ Deve-se instituir terapêutica a todos os doentes sintomáticos e/ou com evidência de deterioração funcional e radiológica, bem como aos doentes assintomáticos com envolvimento ocular, neurológico, cardíaco ou renal ou com hipercalcémia. Para as lesões cutâneas, a possibilidade de desfiguração é indicação para o tratamento, melhorando a qualidade de vida dos doentes.^{2,8}

Os corticosteroides são considerados o tratamento de primeira linha para a sarcoidose. Terapêuticas alternativas com anti-maláricos, imunossuppressores e agentes citotóxicos também têm vindo a ser utilizados no tratamento da sarcoidose.

Corticosteróides – reduzem a inflamação sistémica na maioria dos doentes e, por conseguinte, podem retardar ou prevenir a lesão de órgão. Corticóides tópicos ou injeções intra-lesionais podem ser utilizados no envolvimento cutâneo. O tratamento sistémico de sarcoidose cutânea está reservado para os casos de doença desfigurante, disseminada ou refratária ao tratamento tópico.⁴⁷ Colírios podem ser utilizados no tratamento da uveíte e corticóides inalados em situações de reactividade brônquica. A dose utilizada de prednisolona é variável, contudo as doses de 20 a 40 mg têm sido recomendadas.⁴⁷ Sugere-se uma avaliação de resposta ao tratamento após 1 a 3 meses. Na presença de resposta ao tratamento, a dose de prednisolona deve ser reduzida para 5 a 15 mg por dia, para um tratamento adicional de 9 a 12 meses. A ausência de resposta ao tratamento após 3 meses ocorre nos casos de fibrose irreversível, de não-aderência ao tratamento ou em casos de dose inadequada de prednisolona.¹⁴

Hidroxicloroquina – é um anti-malárico, sobretudo eficaz no tratamento de lesões cutâneas, manifestações articulares e hipercalcémia. Os doentes sob hidroxicloroquina devem ser submetidos a avaliação oftalmológica a cada 6-12 meses, para exclusão de toxicidade macular. A **cloroquina** é outro agente anti-malárico utilizado na sarcoidose pulmonar e cutânea, cujo uso tem sido limitado pela sua maior incidência de toxicidade, sobretudo ocular e gastrointestinal.

Metotrexato – é comumente utilizado como terapêutica “poupadora” de corticosteroide. Pode ser administrado por via oral ou subcutânea, isoladamente ou em terapia conjunta (com corticóides). Recomenda-se avaliação analítica com hemograma e provas de função renal e hepática a cada 1-3 meses. Visto que o metotrexato tem eliminação renal, pode ser necessário ajuste de dose, ou terapêutica alternativa, em doentes insuficientes renais, com taxa de filtração glomerular <50mL/min. Os doentes devem fazer concomitantemente suplementação com ácido fólico, de modo a reduzir a toxicidade.

Azatioprina – tem sido utilizado como tratamento de segunda linha na sarcoidose, sobretudo como “poupador” de corticoide.⁴⁸ A sua eficácia parece ser semelhante à do metotrexato. Deve ser considerada nas situações em que o metotrexato está contraindicado, nomeadamente na insuficiência renal ou hepática. A toxicidade mais frequentemente associada tem sido a leucopenia e a toxicidade gastrointestinal.

Artigo de Revisão

Recomenda-se a monitorização analítica de hemograma e provas de função hepática e renal a cada 1 a 3 meses.

Ciclofosfamida – utilizada em casos de sarcoidose refractária a outras terapêuticas, sobretudo no envolvimento neurológico.⁴⁹ Como agente citotóxico, associa-se um risco elevado para malignidade, sobretudo neoplasia da bexiga. O risco tem sido maior em casos de regime oral diário e parece diminuir quando o tratamento é feito em regime endovenoso intermitente.⁵⁰ Recomenda-se monitorização analítica (hemograma, funções hepática e renal) a cada 1 a 3 meses e sedimento urinário mensalmente.

Infliximab – tem sido também utilizado na sarcoidose refractária à terapêutica de primeira linha, particularmente no envolvimento cutâneo.⁵¹ Tem-se mostrado como tratamento eficaz em doentes com manifestações sistémicas como lúpus pernio, uveíte, sarcoidose hepática ou neurológica.

Adalimumab – poucos estudos têm demonstrado a sua eficácia. No entanto, pelo menos um estudo, demonstrou que o tratamento com adalimumab pode reduzir a actividade da doença, como foi aferido por PET-FDG.⁵² Foi também utilizado com sucesso em doentes com uveíte crónica não-infecciosa.⁵³ Deve ser considerado em doentes que foram tratados com sucesso com infliximab, mas que desenvolveram anticorpos.

Pentoxifilina – tem sido utilizada como “poupador” de corticoides em alguns casos de sarcoidose pulmonar.

Derivados das tetraciclina (doxiciclina e minociclina) – já foram utilizados no tratamento da sarcoidose cutânea com resultados positivos.⁵⁴

PROGNÓSTICO

A sarcoidose apresenta geralmente um prognóstico favorável, com progressão para resolução espontânea, em cerca de 60% dos doentes, dentro de 10 anos após o diagnóstico. No entanto, alguns doentes podem evoluir para a cronicidade, com uma mortalidade associada <5%. A mortalidade resulta habitualmente da fibrose pulmonar, com insuficiência respiratória ou do envolvimento cardíaco ou neurológico.¹⁴ Os factores de risco de progressão para a cronicidade são: raça negra, idade superior a 40 anos, lúpus pernio, envolvimento cutâneo extenso, envolvimento da mucosa nasal, uveíte crónica, hipercalecémia crónica, nefrocalcinose, lesões ósseas, ECA muito elevada, alterações no LBA (CD4/CD8>3,5 e linfocitose 28%), neurosarcoidose e envolvimento cardíaco.⁵⁵

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 234-41.
2. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 725-43.
3. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA.* 2003; 289: 3300-03.
4. Baughman RP, Lower EE, bu Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-18.
5. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1224-34.
6. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of Sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008; 31: 372.
7. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiological study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:1324-30.
8. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2005; 89: 817-28.
9. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy.* 2005; 60: 565-82.
10. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med.* 2005;201:755-6.
11. Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet.* 2008; 73: 401-12.
12. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, Van Houte AJ, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 406-1.
13. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12:71-6.
14. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2153-65.
15. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol.* 2007; 24: 150-61.
16. Myers JL, Tazelaar HD. Challenges in pulmonary fibrosis: 6-Problematic granulomatous lung disease. *Thorax* 2008; 63: 78-84.
17. Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol.* 1986; 4: 35-45.
18. Katta R. Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician.* 2002; 65:1581-4.
19. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol.* 2007; 25:276-87.
20. Yanardag, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med.* 2003; 97: 978-82.
21. Leonard AL. A case of sarcoidosis mimicking rhinophyma. *J Drugs Dermatol.* 2003; 2: 333-4.
22. Mangas C, Fernández-Figueras MT, Fité E, Fernández-Chico N, Sàbat M, Ferrándiz C. Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous

- sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 2006; 33: 772-7.
23. Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 249-53.
 24. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest.* 2009; 136: 583-96.
 25. Albertini JG, Tyler W, Miller OF. Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 215-21.
 26. Lynch PJ, Sams WM Jr. Principles and practice of dermatology. New York:Churchill Livingstone;1996.
 27. O'Regan A, Berman JS. Sarcoidosis. *Ann Intern Med.* 2012; 156: ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-5, ITC5-6, ITC5-7, ITC5-8, ITC5-9, ITC5-10, ITC5-11, ITC5-12, ITC5-13, ITC5-14, ITC5-15; quiz ITC5-16.
 28. Silverstein E, Pertschuk LP, Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 6646-8.
 29. Studdy Pr, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis- its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 1989; 26: 13-8.
 30. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 521-30.
 31. Pietinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000; 17:158-66.
 32. Gronhagen-Riska C, Selroos O, Niemisto M. Angiotensin converting enzyme. V. Serum levels as monitors of disease activity in corticosteroid-treated sarcoidosis. *Eur J Respir Dis.* 1980; 61: 113-22.
 33. Baughman RP, Ploysongsang Y, Roberts RD, Srivastava L. Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 631-3.
 34. Deremee RA. Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 177-81.
 35. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ.* 1961; 4: 1165-72.
 36. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 573-81.
 37. Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung.* 1987; 165: 371.
 38. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations in various organs. *Radiographics.* 2004; 24: 87-104.
 39. Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, Teague SD, Knox KS. Sarcoidosis. Part I: pulmonar manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 448-51.
 40. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest.* 2007; 132: 1949-53.
 41. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1885-9.
 42. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 1004-14.
 43. de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax.* 2009; 64: 436-9.
 44. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zeland and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63 Suppl 5:v1-58.
 45. Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, Sternberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med.* 1991; 85: 229-34.
 46. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 719.e1-10.
 47. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 69-83.
 48. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999 14: 1117-22.
 49. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004; 3: 397-407.
 50. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003; 124: 2023-6.
 51. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005; 127:1064-71.
 52. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF- α inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J.* 2012; 6: 238-47.
 53. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250:713-20.
 54. Bachelez H, Senet P, Cadranel J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 69-73.
 55. Wasfi Y, Rose C, Murphy J, Silveira L, Grutters J, Inoue Y, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest.* 2006; 129: 1234-45.