

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Curso de Pós - Graduação em Medicina : Pneumologia
Nível Mestrado

Sarcoidose . Estudo de 138 Casos

Marlba Pereira

Porto Alegre, 1994

SARCOIDOSE: ESTUDO DE 138 CASOS

Marisa Pereira

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do Grau de Mestre em Pneumologia

Orientador: Prof. Luiz Carlos Corrêa da Silva

Porto Alegre

1994

Ao meu pai, Adão Pereira, cuja presença física já não tenho, mas cuja memória carrego comigo em cada passo de minha vida, como um exemplo de dignidade, seriedade e lealdade.

“Learn to see, learn to hear
Learn to feel, learn to smell
And know that by practice alone
can you become expert.”

Sir William Osler

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos:

- Aos meus familiares, pelo estímulo e pelas muitas contribuições para a minha formação médica.

- À Sra. Rosa Bolner, pela orientação na realização de tabelas e gráficos.

- Ao Dr. Daniel Bolner, por ter me aproximado de Rosa Bolner e pelo apoio na conclusão deste trabalho.

- Ao Prof. João Alberto de Souza Júnior, pelo auxílio na avaliação estatística.

- Ao Prof. Mário Wagner, mestre de muitos mestres, pela sua disponibilidade, afetividade e desprendimento em rever este trabalho, e pelos muitos ensinamentos que continua e continuará a transmitir.

- À Sra. Erena Iaroseski e ao Sr. Antenor Gigoski, ela pela colaboração na datilografia e ele pelo fornecimento dos periódicos, e, ambos, pela torcida afetiva.

- Ao Prof. Elmo J.A. Cardoso, pela digitação, formatação, correção do português e do inglês, e pela amizade que se criou ao longo desta jornada.

- À Dra. Rejane Berger, pela sua contribuição artística na realização das fotografias.

- Aos Profs. Geraldo Geyer e Gisela Del Pino, pela realização dos exames anátomo e histopatológicos, pelas muitas vezes em que busquei auxílio dos mesmos e encontrei excelente receptividade.

- Ao Prof. Italo Marcon, pela realização de exames oftalmológicos e pela contribuição na documentação dos casos.

- Ao Prof. Afonso R. Pereira, amigo que com grande entusiasmo sempre me ajudou, realizando exames oftalmológicos, documentando casos, e acompanhando par e passo a maioria dos pacientes portadores de sarcoidose ocular. Também agradeço as belíssimas ilustrações fotográficas oculares.

- Ao Prof. Luiz Carlos Severo, que de maneira desprendida, com o mais elevado espírito científico, examinou e estimulou a conclusão deste trabalho.

À Profa. Rosemary Petrik Pereira, pela realização das difusões do monóxido de carbono.

- À equipe médica do Pavilhão Pereira Filho, nas pessoas dos professores José de Jesus Peixoto Camargo, José Carlos Felicetti (cirurgiões) e Luiz Carlos Corrêa da Silva (orientador), José da Silva Moreira, Jorge Lima Hetzel (clínicos), o meu muito obrigada pelo apoio e compreensão que tiveram ao longo desta jornada.

- Aos médicos residentes e estagiários pelo auxílio no atendimento aos pacientes.

- Ao Prof. João Carlos Prolla, que, com sua grande seriedade e criteriosidade, me ouviu e me estimulou a concluir este trabalho.

- Ao Prof. Bruno Carlos Palombini, que sempre teve palavras de estímulo, muita compreensão e até mesmo paciência em aguardar a conclusão deste trabalho e muito mais pela certeza de encontrar nele muitos e muitos créditos a meu favor.

- Ao Prof. Nelson da Silva Porto, que mesmo indiretamente, através dos seus ensinamentos, influenciou definitivamente na condução da minha vida de médica e necessariamente também neste trabalho. Com sua veneração pelo saber nos carrega pacientemente através deste caminho.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Causas de granuloma sarcóide (James & Jones Williams, 1985)
- FIGURA 2. Fotografias de radiograma de tórax. Classificação radiológica da sarcoidose: a - tipo radiológico I, b - tipo radiológico II, c - tipo radiológico III.
- FIGURA 3. Fotografias de angiografia ocular com fluoresceína alterada.
- FIGURA 4. Fotografias de exame oftalmológico alterado na sarcoidose: a - exame clínico: uveíte anterior; b - biomicroscopia: nódulo sarcóide; c - biomicroscopia: sinéquias pupilares; d - fundoscopia: nódulos sarcóides.
- FIGURA 5. Fotografias de alterações cutâneas e ósseas na sarcoidose: a - eritema nodoso; b: lúpus pérnio; c - cicatrizes; d - tumefação de extremidades; e - lesões ósseas (cistos).
- FIGURA 6. Fotografias dos achados histopatológicos da sarcoidose: a - granuloma sarcóide em linfonodo; b - gigantócito tipo Langhans, com corpúsculo asteróide.
- FIGURA 7. Sarcoidose (estudo de 138 casos): distribuição de sexo (M = masculino, F = feminino) e cor (B = branca, P = preta).
- FIGURA 8. Sarcoidose (estudo de 138 casos): distribuição dos tipos radiológicos.
- FIGURA 9. Associação entre alterações angiográficas, sintomas oculares e achados do exame oftalmológico.
- FIGURA 10. Fotografias de radiograma de tórax da sarcoidose em criança. a - tipo radiológico II - antes do tratamento; b: melhora radiológica após tratamento com corticóide.

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1. Prevalência da sarcoidose torácica/100.000 habitantes (dados obtidos de várias Conferências Internacionais) (James & Jones Williams, 1985, modificada).
- TABELA 2. Manifestações radiológicas x diagnóstico diferencial (Sharma, 1989).
- TABELA 3. Critérios diagnósticos de sarcoidose.
- TABELA 4. Sarcoidose (estudo de 138 casos): identificação, tipo radiológico, local de biópsia, teste de Kveim e reação de Mantoux.
- TABELA 5. Sarcoidose (estudo de 138 casos): distribuição das idades.
- TABELA 6. Sarcoidose (estudo de 138 casos): frequência do envolvimento dos principais locais.
- TABELA 7. Sarcoidose (estudo de 138 casos): associação entre tipo radiológico e presença de sintomas.
- TABELA 8. Sarcoidose (estudo de 138 casos): cadeias ganglionares comprometidas nos tipos radiológicos I e II.
- TABELA 9. Sarcoidose (estudo de 138 casos): lesões parenquimatosas nos tipos radiológicos II e III.
- TABELA 10. Sarcoidose: tipo radiológico x classificação clínica (101 casos).
- TABELA 11. Tipo radiológico x uveítes.
- TABELA 12. Resultados de exames laboratoriais e testes cutâneos.
- TABELA 13. Locais de biópsia demonstrando granuloma sem necrose em 138 pacientes.
- TABELA 14. Resultados dos testes de função pulmonar.
- TABELA 15. Resultados de 97 pacientes: capacidade vital x tipo radiológico.
- TABELA 16. Resultados de 97 pacientes: padrão obstrutivo x tipo radiológico.
- TABELA 17. Teste de Kveim em 18 pacientes x tipo radiológico.
- TABELA 18. Seguimento de 80 pacientes com sarcoidose (80/138 casos).
- TABELA 19. Evolução de 80 pacientes com sarcoidose x tipo radiológico.

- TABELA 20. Frequência do envolvimento de vários locais na sarcoidose.
- TABELA 21. Locais de biópsia na sarcoidose: vantagens e desvantagens (Sharma, 1989).
- TABELA 22. Fatores prognósticos na sarcoidose, com base no seguimento de 818 pacientes (Neville et al., 1983).
- TABELA 23. Alterações ao exame físico em 11 casos de sarcoidose em crianças.
- TABELA 24. Tipo radiológico em 11 casos de sarcoidose em crianças.
- TABELA 25. Locais de biópsia demonstrando granuloma sem necrose em 11 crianças.
- TABELA 26. Sarcoidose na criança - dados comparativos de três séries (Kendig, Niitu, Pereira).

RESUMO

A autora estudou 138 pacientes com o diagnóstico de sarcoidose, sendo esta uma das maiores séries do Brasil. Estes pacientes foram atendidos no Pavilhão Pereira Filho, Serviço de Doenças Pulmonares, da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de 1967 a 1989. Os objetivos do trabalho foram avaliar os critérios disponíveis em nosso meio para investigação diagnóstica, estadiamento, tratamento e estabelecimento do prognóstico da doença.

O protocolo aplicado nesta série procurou delinear o quadro clínico, radiológico e laboratorial. Foram incluídos no trabalho 79 mulheres (57%) e 59 homens (43%), dos quais 106 brancos (77%) e 32 pretos (23%), com idades entre 4 e 77 anos, e média de 31 anos.

Os resultados obtidos foram comparados aos da 7ª Conferência Internacional sobre Sarcoidose (1975). Assim, encontrou-se 82% dos casos com menos de 40 anos de idade, o que demonstrou uma diferença estatisticamente significativa em relação ao estudo multicêntrico de 3.676 casos, que apresentou 68%. Não houve diferença quanto ao sexo. Tanto a presente série quanto o estudo multicêntrico mostraram uma grande proporção de negros. Em 98,5% da série houve envolvimento intratorácico; no estudo multicêntrico, 92%. O perfil clínico demonstrou um índice significativo de linfonodos periféricos (30,5%) e de lesões oculares (18,8%). Em 79% dos casos sintomáticos o tempo do início dos sintomas foi inferior a dois anos. Não houve diferença significativa nos percentuais de casos dos tipos radiológicos I e II (38,4% e 36,2%, respectivamente). Houve menor incidência dos tipos radiológicos 0 e I em comparação com o estudo multicêntrico. Houve comprometimento ocular detectado somente através de angiografia ocular com fluoresceína em 10/46 casos (21,7%). O teste tuberculínico foi negativo em 91,0% dos casos, enquanto na série multicêntrica o foi em 64%. Houve 11 crianças com sarcoidose fazendo parte desta série. O tratamento com corticóide mostrou-se efetivo em 67% dos casos tratados.

ABSTRACT

The author studied 138 sarcoidosis patients, which represents one of the largest Brazilian series. The patients were attended at the Pavilhão Pereira Filho, Pulmonary Disease Service, of the Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, from 1967 to 1989. The purposes of the study were to define practical criteria to diagnose, stage, treat and also to establish the prognosis of the disease.

The protocol had as main purpose the delineation of the clinical, radiological and laboratorial picture. The study included 79 women (57%) and 59 men (43%), 106 Caucasians (77%) and 32 Negroes (23%), aging between 4 and 77 years, averaging 31.

The results were compared to those of the 7th International Conference on Sarcoidosis (1975). It was observed 82% of patients aging less than 40 years old, which showed a statistically significant difference in relation to the multicentric study of 3,676 cases, which presented 68%. No difference was found in respect to sex. Both studies demonstrated a high proportion of Negroes. There was intrathoracic involvement in 98.5% of our series, and in 92% of the multicentric study. It was observed a significant involvement of peripheral nodes (30.5%) and ophthalmic abnormalities (18.8%). In 79% of symptomatic patients the beginning time of symptoms were less than two years. Radiological types I and II were proportionally equivalent (38.4% and 36.2%, respectively). Incidence of radiological types 0 and I were lower when compared to the multicentric study. There was ocular abnormality detected only by fluorescein ocular angiography in 10 of 46 patients (21.7%). Tuberculin test was negative in 91.0%, against 64% of the multicentric series. There were 11 children with sarcoidosis in this series. Treatment with steroids showed effectiveness in 67% of the treated patients.

SUMÁRIO

1.Introdução	1
2.Descrição do universo da doença	4
2.1.Definição	4
2.2.Histórico	6
2.3.Dados epidemiológicos	10
2.4.Etiologia	12
2.5.Patogenia	13
2.6.Patologia - O granuloma	15
2.7.Imunologia	16
2.8.Fisiopatologia pulmonar	17
2.9.Formas de apresentação	18
2.10.Locais envolvidos (além de gânglios intratorácicos e parênquima pulmonar)	24
2.10.1.Brônquios	24
2.10.2.Pleura	24
2.10.3.Vasos pulmonares	25
2.10.4.Coração	26
2.10.5.Trato respiratório superior (TRS)	27
2.10.6.Pele	28
2.10.7.Olhos	29
2.10.8.Adenopatias periféricas	31
2.10.9.Baço	31
2.10.10.Aparelho digestivo	31
2.10.11.Figado	32
2.10.12.Sarcoidose neurológica	32
2.10.13.Sistema locomotor	34
2.10.14.Aparelho geniturinário	35
2.11.Diagnóstico	35
2.11.1.Investigação diagnóstica	35
2.11.2.Diagnóstico diferencial	39
2.11.3.Reação sarcóide	41
2.12.Estadiamento	42
2.13.Tratamento	46
2.14.Evolução e prognóstico	49
3.Casuística	51

4. Métodos	53
4.1. Dados clínicos	53
4.2. Estudo radiológico do tórax	54
4.3. Exames específicos de locais que podem e/ou costumam estar comprometidos na sarcoidose	56
4.3.1. Olho	56
4.3.2. Pele	61
4.3.3. Fígado e baço	61
4.3.4. Parótida	61
4.3.5. Coração e pericárdio	61
4.3.6. Ossos	61
4.4. Exames de laboratório e testes cutâneos	61
4.5. Locais de biópsia e exame anatomopatológico	64
4.6. Testes complementares e/ou para avaliação da atividade da doença	66
4.7. Tratamento	67
4.8. Evolução	68
5. Resultados	70
5.1. Dados clínicos	70
5.2. Achados radiológicos	72
5.3. Locais que podem e/ou costumam estar comprometidos na sarcoidose	76
5.3.1. Olho	76
5.3.2. Pele e outros locais (vide Tabela 5)	77
5.4. Resultados de exames laboratoriais e testes cutâneos	78
5.5. Locais de biópsia e resultado do exame anatomopatológico	78
5.6. Testes complementares e/ou para avaliação da atividade da doença	79
5.7. Tratamento e evolução	82
6. Discussão	84
6.1. Dados clínicos	85
6.2. Achados radiológicos	90
6.3. Alterações oculares	94
6.4. Resultado de exames laboratoriais e testes cutâneos	95
6.5. Locais de biópsia e resultado do exame anatomopatológico	97
6.6. Testes complementares e/ou para avaliar a atividade da doença	99
6.7. Tratamento	105
6.8. Evolução da doença	108
6.9. Sarcoidose na criança	109
Conclusões	115
Referências Bibliográficas	117
Apêndice	125

1. INTRODUÇÃO

Este trabalho iniciou-se com a revisão dos casos de sarcoidose do arquivo do Pavilhão Pereira Filho, em 1979. Naquela ocasião, concluiu-se que a investigação, a conduta terapêutica e, principalmente, o registro não eram completos nem uniformes. Como conseqüência, surgiu a proposição de um protocolo, que passou a ser utilizado na rotina do atendimento dos pacientes com o diagnóstico estabelecido ou com suspeita de sarcoidose. Todos os casos que apresentassem os critérios diagnósticos de sarcoidose - quadro clínico-radiológico sugestivo e biópsia demonstrando a presença de granuloma, não caseoso, de células epitelióides - foram incluídos no trabalho. Deve ser ressaltado, no entanto, que os casos analisados retrospectivamente não preenchem parte dos itens propostos no protocolo.

Com a visita do Prof. Andrew Douglas (membro do Comitê Internacional de Sarcoidose) a Porto Alegre, em 1980, o interesse da autora pela doença cresceu e, a partir daí, estabeleceu-se contato com vários centros de referência para sarcoidose, inclusive obtendo-se o antígeno de Kveim.

A sarcoidose, por ser uma doença multissistêmica, de causa desconhecida e de patogenia e tratamento ainda pouco entendidos, representa um desafio constante para os médicos, e, principalmente, para os pneumologistas, já que o local comprometido com mais freqüência é o tórax. O entrosamento entre as diversas especialidades é fundamental, pois a doença pode acometer, isolada ou simultaneamente, outros setores como olhos, pele, articulações, coração e sistema nervoso central. Atualmente muitas questões ainda giram em torno de sua imunopatologia, locais e técnicas de biópsia, estadiamento, terapêutica e prognóstico. Embora aspectos

da doença ainda permaneçam obscuros, critérios diagnósticos e terapêuticos foram estabelecidos, graças às Conferências Internacionais.

O estudo multicêntrico de 3.676 casos, apresentado na 7ª Conferência Internacional de Nova Iorque (Siltzbach, 1976), é um dos mais completos relatos sobre sarcoidose. Ao longo do presente trabalho é feita uma análise comparativa com os dados daquela série.

Na última década, buscou-se avaliar a atividade da sarcoidose usando recursos de maior sensibilidade do que até então se dispunha. A avaliação do comprometimento pulmonar, dados clínicos, radiológicos e funcionais deixavam muito a desejar, pois freqüentemente não traziam subsídios suficientes às decisões terapêuticas e à avaliação prognóstica. A angiografia ocular com fluoresceína (AOF) passou a evidenciar alterações oculares mesmo em casos considerados normais pela avaliação usual. A enzima conversora da angiotensina sérica (SACE), a cintilografia com Gálio-67 e o lavado broncoalveolar (LBA) adicionaram dados preciosos à avaliação da atividade e do prognóstico da doença.

Dentre as principais características do presente estudo, destacam-se os itens a seguir:

1 - A totalidade dos pacientes do grupo prospectivo foi avaliada pela autora.

2 - Procurou-se padronizar a nomenclatura - p. ex., denominou-se "tipo radiológico" e "não estágio radiológico".

3 - Houve seguimento estrito do protocolo estabelecido, com ênfase nos seguintes tópicos:

- A pesquisa de BAAR (Bacilo Álcool-Ácido Resistente) e fungos no material da biópsia foi uma das exigências estabelecidas na rotina, pois, dentre as múltiplas causas de lesão granulomatosa, a tuberculose e as micoses são aquelas que podem ter diagnóstico estabelecido se for identificada a presença do agente específico.

- Seguindo a ênfase dada na 7ª Conferência Internacional (Siltzbach, 1976), iniciou-se uma melhor investigação do olho, com a intenção de encontrar lesões não detectadas pelos outros métodos. Todos os pacientes portadores de sarcoidose fizeram de rotina exame clínico, iniciando pelo exame do fundo do olho, e, numa segunda etapa, exame da câmara anterior com lâmpada de fenda e tonometria. Como na 8ª Conferência Internacional (Williams & Davis, 1980) foram mostrados trabalhos em que se documentou a vantagem de examinar o segmento posterior do olho através da angiografia ocular com fluoresceína, utilizou-se adicionalmente esta técnica em um grupo de pacientes. Estes procedimentos referidos acima foram realizados por oftalmologista.

- Num grupo de pacientes foi realizado o teste de Kveim, para melhor esclarecimento diagnóstico.

4 - A chance de detectar anormalidades em cada paciente foi restrita ao nível da investigação utilizada em nosso meio, no período da observação. Por exemplo, a presença de adenopatias mediastinopulmonares foi detectada pelo estudo radiológico convencional; poucos pacientes foram submetidos à tomografia linear, e em nenhum caso se fez tomografia computadorizada. É óbvio que a sensibilidade e a especificidade de cada método são diferentes, e isto pode ter se constituído em uma limitação importante.

A autora desenvolveu o presente trabalho no período de 1979 a 1989, estudando 138 pacientes atendidos no Pavilhão Pereira Filho no período de 1967 a 1989, através de protocolo específico, e, com isto, pôde melhor definir critérios possíveis de utilização em nosso meio para investigação diagnóstica, avaliação da atividade, tomada de decisão terapêutica e estabelecimento do prognóstico.

2. DESCRIÇÃO DO UNIVERSO DA DOENÇA

2.1 - DEFINIÇÃO

Como não se sabe a causa da sarcoidose, sua definição tem sido eminentemente descritiva. Inicialmente, utilizava-se uma descrição clínica, com base nas observações de grupos de pacientes e naquilo que de mais característico existia. Tal definição tinha como objetivos auxiliar no esclarecimento diagnóstico, na terapêutica e na distinção entre sarcoidose e outras doenças granulomatosas.

Na 2ª Conferência Internacional sobre Sarcoidose, realizada em Washington em 1960, estabeleceu-se a seguinte definição (Cummings et al., 1961):

“Sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica, de etiologia e patogenia indeterminadas. São envolvidos mais freqüentemente: linfonodos mediastinais e periféricos, pulmões, fígado, baço, pele, olhos, ossos falangeanos e glândulas parótidas. A reação de Kveim é freqüentemente positiva, e a hipersensibilidade tipo tuberculínica está comumente deprimida. Outros achados importantes são hipercalcúria e aumento das globulinas séricas. O aspecto histológico característico de tubérculos epitelióides com pouca ou nenhuma necrose não é patognomônico, devendo ser excluídas tuberculose, micose, beriliose e reações sarcóides locais. O diagnóstico deve ser encarado como estabelecido para fins clínicos em pacientes que tenham achados clínicos consistentes, com biópsia evidenciando tubérculos epitelióides ou uma reação de Kveim positiva.”

Em 1975, sob a presidência de Siltzbach, ocorreu a 7ª Conferência Internacional de Sarcoidose e Outras Afecções Granulomatosas, em Nova Iorque. Foi, então, proposta a definição que segue (Siltzbach et al., 1976):

“Sarcoidose é uma alteração granulomatosa multissistêmica de etiologia desconhecida, mais comumente atingindo pessoas jovens e apresentando habitualmente adenopatias hilares bilaterais, infiltração pulmonar e lesões cutâneas ou oculares. O diagnóstico é estabelecido mais seguramente quando os achados clínico-epidemiológicos são apoiados por evidência histológica de granulomas de células epitelióides, não caseosos, disseminados em mais de um órgão, ou um teste cutâneo de Kveim-Siltzbach positivo. Os achados imunológicos são a depressão da hipersensibilidade retardada, sugerindo alterações da imunidade mediada por células, e imunoglobulinas séricas aumentadas ou anormais. Pode haver também hipercalcúria com ou sem hipercalcemia. A evolução e o prognóstico estão correlacionados com o modo de início: um início agudo, com eritema nodoso, por exemplo, pressupõe um curso limitado com resolução espontânea, enquanto um início insidioso pode ser seguido por lenta e progressiva fibrose. Os corticosteróides aliviam os sintomas e suprimem a inflamação e a formação de granulomas.”

Durante a 9ª Conferência Internacional sobre Sarcoidose e outras Granulomatoses, realizada em Paris (1981), foi proposta uma definição mais simplificada:

“Sarcoidose é uma doença granulomatosa, multissistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada por um processo imunocelular aumentado nos locais de envolvimento. Os critérios diagnósticos mínimos incluem: presença de granulomas não caseosos de células epitelióides e/ou teste de Kveim positivo, achados clínico-radiológicos consistentes e exclusão de agentes específicos que podem causar doença granulomatosa.” (Chrétien et al., 1981; Corrêa da Silva et al., 1991).

Embora estas definições descritivas sejam as que mais auxiliem no entendimento da sarcoidose, recentemente James & Jones Williams (1985) referiram-se a marcadores da atividade da doença incluindo o teste de Kveim-Siltzbach positivo, níveis elevados da enzima conversora da angiotensina sérica (SACE), hipercalcemia, hipercalcúria e hipercaptação de gálio radioativo intratorácico como fazendo parte da definição da mesma. Também evidentes progressos nos achados imunológicos da doença contribuíram para aprimorar sua definição e melhor entender seu comportamento, conforme se pode verificar a seguir:

“Células CD4 auxiliares são mobilizadas para todos os pontos de atividade da doença, onde junto com os macrófagos conduzem a uma hiperatividade das células B. As células CD4 auxiliares ativadas secretam a interleucina 2, que promove uma proliferação clonal destas células para aumentar sua presença nos locais de atividade. Linfócitos T do sangue não fazem parte deste fenômeno, devido a uma relativa anergia longe dos locais de atividade da doença.” (James & Jones Williams, 1985).

Mas ainda resta longo percurso até que se chegue à sua exata definição, isto é, através do estabelecimento do agente causal ou do mecanismo patogênico definido e exclusivo.

2.2 - HISTÓRICO

As primeiras publicações a respeito de sarcoidose datam do século XIX, e, dependendo do interesse dos autores, os trabalhos versavam especificamente sobre lesões de pele, cistos ósseos, parótidas, olhos e linfadenopatias. Desconhecia-se a unidade essencial das várias manifestações da sarcoidose. Os diferentes tecidos envolvidos eram citados como condições diversas e não como manifestações de uma mesma doença (James & Jones Williams, 1985).

O primeiro caso de sarcoidose, relatado e ilustrado, deveu-se a Jonathan Hutchinson, em 1869: lesões cutâneas em pés, mãos, e aumento de volume dos dedos indicadores, em um trabalhador, portador de gota, que em 1875 morreu de um processo renal - hoje se sabe que pacientes com sarcoidose podem desenvolver distúrbios do metabolismo do cálcio, manifestando-se primeiro por calculose e terminando por insuficiência renal. Este caso foi publicado em 1877 em “Illustrations of Clinical Surgery”, com o título de “Case of livid papillary psoriasis”, e, posteriormente, J. Hutchinson, referindo-se ao mesmo caso, publicou “On eruptions which occur in connection with gout” (Tarantino, 1962).

Ainda em 1869 Hutchinson visitou a Universidade de Christiania (Oslo) e lá o Dr. Bidentkamp mostrou-lhe a coleção de desenhos de doenças do Museu Universitário. Entre esses havia um semelhante ao caso relatado por ele, Hutchinson. Em 1898, relatou mais dois casos de lesões cutâneas,

que considerou ser da família do lúpus - um deles, o da sr^a Mortimer, cuja suspeita inicial era de sarcoma cutâneo, devido à localização das lesões, passou a ser conhecido como "Mal de Mortimer", sendo esta uma das primeiras denominações da sarcoidose (Tarantino, 1962; James & Jones Williams, 1985).

Besnier (1889) apud Tarantino (1962) descreveu um paciente com tumefação violácea no nariz e orelhas (lúpus pérnio) e deformidades fusiformes dos dedos das mãos, considerou estas lesões como sendo autônomas, sem ligação com sarcoidose. Isto justificou sua opinião equivocada de que não se tratava da mesma doença.

Em 1892, Tenneson (Paris) apud Tarantino (1962) relatou outro caso de lúpus pérnio - mulher de 46 anos com lesões há dez anos que invadiam face, nariz e antebraço. Nessa ocasião o exame histopatológico descrito por Quinquad dizia: "Constatai a presença excessiva de células epitelióides e uma grande variedade de células gigantes. Não encontrei bacilos". Com isso, Tenneson definiu os caracteres clínicos e histopatológicos da doença, diferenciando-a do lúpus eritematoso e do lúpus vulgar.

Caesar Boeck (1897) descreveu "sarcóides múltiplos benignos da pele", assim chamados após estudo histopatológico que mostrava semelhança com sarcoma de pele. A seguir, descreveu também lesões viscerais (Tarantino, 1962).

Osler (1898) descreveu casos crônicos com aumento das glândulas lacrimais e parótidas (James & Jones Williams, 1985).

Reconhecimento da doença como multissistêmica

Kienbock (1902) atribuiu à sífilis imagens císticas em radiografias de mãos e pés. Kreibich (1904) associou estas lesões com "lúpus pérnio". Darier & Roussy (1906) descreveram nódulos subcutâneos. Reminge (1907) descreveu um caso de "dactilitis sífilítica" com adenopatias e lesões ósseas. (James & Jones Williams, 1985).

Heerfordt (1909) descreveu a “febre úveo-parotídea crônica”, reconhecida como parte do quadro da sarcoidose cerca de 30 anos depois por autores como Bruins-Slot, Longcope e Pierson, Pautrier e Waldenström. (James & Jones Williams, 1985).

Schumacker (1909) e Bering (1910) foram os primeiros que chamaram a atenção sobre irites acompanhando sarcoidose (James & Jones Williams, 1985).

Schaumann (1914-1920) foi o primeiro a enfatizar o caráter sistêmico da doença em seu trabalho “Sur le lupus pernio”, onde mostrava que lesões cutâneas eram parte de uma doença generalizada com similaridade das alterações histológicas nos diferentes órgãos (este trabalho foi publicado em 1934) (Tarantino, 1962)

Kuznitsky & Bittorf (1915) descreveram as manifestações pulmonares da doença. Jüngling (1919), através de biópsia das partes moles dos dedos em pacientes com lesões ósseas císticas, constatou alterações típicas da lesão sarcóide e as descreveu como osteíte tuberculosa multiplex cística. (Tarantino, 1962).

Salvesen (1935), em Oslo, mostrou alterações das proteínas plasmáticas - descreveu quatro pacientes com sarcoidose, sendo que três tinham hipergamaglobulinemia. Williams & Nickerson (1935) fizeram um teste cutâneo para o diagnóstico de sarcoidose. (James & Jones Williams, 1985).

Com a introdução da radiologia (1939-1945) em investigações de rotina (cadastro torácico), descobriram-se muitos casos de adenopatias e lesões pulmonares, freqüentemente em indivíduos assintomáticos.

Kveim (1941), em Oslo, enfatizando as observações de Williams e Nickerson sobre o teste cutâneo, injetou substância preparada de linfonodo sarcóide e realizou biópsia. Nesta ocasião, publicou dados sobre esta reação, que posteriormente tomou seu nome. Putkonen (1943) e Nelson (1949) chamaram a atenção sobre o valor do teste como indicador da atividade da doença. Siltzbach mostrou que o antígeno preparado de baço de uma paciente

com sarcoidose tem servido como um agente efetivo para detecção da mesma, já que este antígeno foi enviado a várias partes do mundo (James & Jones Williams, 1985).

Löfgren (1946) apud James & Jones Williams (1985) descreveu a freqüente associação de eritema nodoso e adenopatias hilares bilaterais na sarcoidose (Síndrome de Löfgren).

Longcope & Freiman (1952) fizeram estudos sobre sarcoidose, em necrópsias.

A partir de 1958 aconteceram as Conferências Internacionais, que representaram um marco definitivo na história da sarcoidose, pois possibilitaram maior troca de experiências, padronização de conceitos e condutas, e maior objetividade dos projetos de pesquisa nesta área.

- Conferências Internacionais

1958 - 1ª Conferência Internacional de Sarcoidose (Londres).

A seguir, foi realizada, a cada três anos, uma Conferência Internacional: Washington, Estocolmo, Paris, Praga, Tóquio.

1975 - 7ª Conferência Internacional de "Sarcoidose e outras Alterações Granulomatosas" (Nova Iorque) em que foram abordadas as mais avançadas técnicas imunológicas não somente sobre sarcoidose, mas também sobre as "Outras Doenças Granulomatosas".

1978 - 8ª Conferência Internacional (Cardiff - País de Gales).

1981 - 9ª Conferência Internacional sobre Sarcoidose e Outras Granulomatoses (Paris).

1984 - 10ª Conferência Internacional (Baltimore).

1987 - 11ª Conferência Internacional (Milão).

1991 - 12ª Conferência Internacional (Kioto).

As Conferências Internacionais têm propiciado uma maior integração entre diferentes grupos que estudam a doença, bem como um maior intercâmbio de experiências e conseqüentemente uma maior uniformidade no seu entendimento.

2.3 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A epidemiologia da sarcoidose no Brasil ainda é uma incógnita, pois não há notificação da maioria dos casos, e, portanto, não se dispõe de informações objetivas. O Prof. Bethlem, no Rio de Janeiro, tem dedicado muitos esforços neste sentido e certamente reuniu os melhores dados a este respeito, estimando que a prevalência, em nosso país, seja superior a 0,22/100.000 habitantes (Bethlem, 1978).

Apesar de muitos levantamentos epidemiológicos terem sido realizados em vários países, pouco têm contribuído para um melhor entendimento do problema. Na verdade, estes relatos refletem a experiência de um grupo, seja de um hospital ou de uma clínica, que extrapolada dá uma falsa idéia sobre a prevalência da doença. Achados de necrópsia têm sugerido que a sarcoidose ocorre com freqüência maior do que se imagina, pois muitas vezes é assintomática, passando despercebida, entrando em completa remissão ou seguindo um curso benigno sem que o diagnóstico seja estabelecido.

A distribuição da sarcoidose é universal, mas é mais freqüentemente reconhecida em comunidades mais desenvolvidas. Diz-se que na medida em que a lepra e a tuberculose diminuem sua incidência a sarcoidose cresce em importância. Dados referentes a 3.676 pacientes estudados em vários países revelam que a prevalência da doença é surpreendentemente semelhante nesses locais (Siltzbach et al., 1976).

Nos Estados Unidos é referido que a sarcoidose é mais freqüente e mais grave nos indivíduos de cor preta do que nos caucasianos, chegando a ser 10 vezes mais freqüente nos primeiros (Israel & Washburne, 1980).

É doença de adultos jovens, entre 20 e 50 anos (2.504/3.676, ou seja, 68% dos pacientes da série multicêntrica tinham menos de 40 anos) (Siltzbach et al., 1976). Crianças e idosos são comprometidos excepcionalmente. O paciente mais jovem referido na literatura tinha 28 meses de idade, sendo encontrados na autópsia, em vários órgãos, granuloma sem necrose e pesquisa de BAAR e fungos negativa (Posner, 1942). O paciente mais idoso tinha 80 anos (Cowdell, 1954).

Ocorre igualmente em homens e mulheres (57% dos 3.676 casos eram mulheres) (Siltzbach et al., 1976).

Concluindo, sarcoidose é uma doença que pode ocorrer em qualquer idade, tanto em homens como em mulheres, de todas as raças, sendo distribuída universalmente (Fanburg et al., 1983).

2.4 - ETIOLOGIA

A causa da sarcoidose é desconhecida. Inúmeros fatores já foram cogitados: micobactérias, vírus Epstein-Barr, *Propionibacterium acnes* e *Yersinia sp.*, *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Aspergillus*, leishmania, toxoplasma, metazoários, alteração imunológica, inalação do pólen de pinho, e exposição a agentes químicos como berílio e zircônio. Na verdade, nenhum agente microbiano ou químico (orgânico ou inorgânico) foi identificado nos tecidos sarcóides (James, 1985).

A possibilidade de tratar-se de um processo auto-imune deve ser cogitada em face de este mecanismo estar presente em algumas manifestações da doença como na irite, tireoidite sarcóide, eritema nodoso, síndrome de Sjögren, hipergamaglobulinemia, presença de anticorpo circulante não-específico e uma resposta imprecisa aos corticosteróides (James & Jones Williams, 1985).

Quanto a fatores predisponentes, é referido que mulheres irlandesas residentes em Londres e porto-riquenhas em Nova Iorque são propensas a eritema nodoso. Fatores hormonais desempenham algum papel, porque eritema nodoso devido à sarcoidose é mais comum em mulheres na

idade fértil, início da gravidez e em uso de anticoncepcional oral (James & Jones Williams, 1985).

Quanto à predisposição genética, observa-se que artrite sarcóide e eritema nodoso, que são apresentações mais comuns em doença aguda, ocorrem mais em pacientes HLA-B8, A1, CW7 e DR3. Pacientes com doença crônica pertencem geralmente ao grupo HLA-B13 (James & Jones Williams, 1985a). Exemplificando, na Grã-Bretanha, onde a população é HLA-B8, o eritema nodoso ocorre em 31% dos pacientes; em contraste, no Japão, onde apenas 2% da população é HLA-B8, o eritema nodoso ocorre em somente 4% dos pacientes com sarcoidose. Ocasionalmente pode ocorrer sarcoidose familiar, sugerindo uma influência genética. Parece haver uma predisposição racial na sarcoidose familiar, insinuando um modo recessivo de hereditariedade (James & Jones Williams, 1985).

Embora a resposta tecidual seja bem conhecida, lesões histológicas similares podem ser causadas por uma variedade de agentes infecciosos e não infecciosos. Algumas destas lesões podem ser generalizadas, lembrando sarcoidose, e incluindo envolvimento dos pulmões; em outras, as lesões se restringem à pele, linfonodos regionais ou outros tecidos. Dentre as causas de lesões tipo sarcóide encontram-se: tuberculose, brucelose, lepra, histoplasmose, coccidioidomicose, beriliose, partículas de sílica, pólen de pinho, uma variedade de proteínas vegetais orgânicas incluindo aquelas responsáveis pela doença "pulmão do fazendeiro", bagassose e doença dos aficcionados às aves, e até neoplasias malignas (lesões em gânglios linfáticos de drenagem). Em muitas destas condições, substâncias fosfolipídicas são liberadas e responsáveis por provocar lesões histológicas sarcóides típicas (James & Jones Williams, 1985).

2.5 - PATOGENIA

Acredita-se que a sarcoidose seja desencadeada por múltiplos fatores e que possivelmente a porta de entrada dos mesmos seja a via inalatória, haja vista a alta incidência da doença nos pulmões. Postula-se que este estímulo, de natureza desconhecida, comprometa os pulmões, produzindo

uma alveolite (acúmulo celular mononuclear nos espaços alveolares: monócitos, macrófagos e linfócitos T) que, por sua vez, regride ou evolui para a formação de granuloma, podendo este permanecer neste estado por algum tempo, posteriormente resolvendo-se sem resíduo ou evoluindo com graus variados de fibrose. Alveolite, granuloma e fibrose ocorrem sucessivamente no mesmo local e podem acontecer simultaneamente em diferentes regiões nos pulmões. Extrapolando esta observação, infere-se que a doença possa estar em diferentes estágios também em outros locais (Crystal et al, 1981; Corrêa da Silva, 1981).



Existe uma resposta imunológica incomum a esse estímulo: enquanto no sangue periférico há depressão da imunidade celular que se expressa por anergia aos testes cutâneos tardios, nos pulmões existe uma imunidade celular aumentada manifestada pelos linfócitos T ativados.

Mais recentemente, é referido que existe uma ativação das células T auxiliares/indutoras nos pulmões sem um concomitante aumento nas células T supressoras/citotóxicas. É reconhecido que pacientes com sarcoidose têm anticorpos anticélulas T circulantes, primariamente da classe IgM (Spurzem et al., 1988).

Concluindo, pode-se dizer que a a sarcoidose pulmonar é caracterizada por uma alveolite de células mononucleares (aumento no número de linfócitos T e macrófagos dentro das estruturas alveolares) que precede o granuloma e controla sua formação e a evolução para a fibrose (Crystal et al., 1981).

2.6 - PATOLOGIA - O GRANULOMA

A presença de granuloma de células epitelióides sem necrose caseosa constitui-se no quadro histológico usual, mas não específico, da sarcoidose. Este quadro caracteriza-se por múltiplos pequenos nódulos, por vezes coalescentes, constituídos por células alongadas (fibroblastos e células epitelióides) em seu centro, e células inflamatórias mononucleares (linfócitos) na sua periferia; gigantócitos, que são células grandes multinucleadas, encontradas no centro dos granulomas, e que freqüentemente contêm inclusões (corpos asteróides, centrosferas e corpos de Schaumann). Na periferia, como já referido, encontram-se os linfócitos (tipos B e T), formando uma espécie de coroa. Estes achados são característicos da fase inicial da doença. Os nódulos granulomatosos podem apresentar-se de maneira distinta separados por tecido conjuntivo ou fundindo-se com nódulos adjacentes (Siltzbach et al., 1976; Corrêa da Silva et al., 1991).

A tendência do granuloma na sarcoidose é para a resolução, deixando pouco ou nenhum resíduo, contudo pode evoluir para cicatrização com fibrose ou hialinização. Ainda não se determinou o tempo que isto leva para acontecer, mas, quando ocorre, o granuloma torna-se uma massa amorfa, eosinofílica, sólida, de material hialino. Nesta fase, pode haver seqüelas graves com dano dos órgãos comprometidos. (Siltzbach et al., 1976; Corrêa da Silva et al., 1991).

Algumas vezes pode haver necrose eosinofílica central causando certa confusão com o granuloma da tuberculose, que tipicamente apresenta necrose. A necrose no granuloma sarcóide é incomum, e, quando presente, ocorre em pequena proporção. Em algumas situações, a distinção entre sarcoidose e tuberculose pode tornar-se difícil, particularmente porque as duas doenças podem ocorrer simultaneamente (Fanburg et al., 1983).

Uma variedade de outras doenças pode apresentar granuloma sem necrose caseosa, entre elas, neoplasias malignas, deficiência imunológica, beriliose e reação tipo corpo estranho. É recomendado, por isso, que se avance o máximo no estabelecimento do diagnóstico, inclusive usando métodos

de coloração especiais, já que o quadro histológico não é patognômico de sarcoidose.

O granuloma sarcóide tem importante atividade metabólica que inclui a secreção de enzima conversora da angiotensina (ACE), lisozima, glicuronidase, colagenase e calcitriol. A dosagem da ACE tem sido usada para monitorização da atividade da doença (James & Jones Williams, 1985).

2.7 - IMUNOLOGIA

Costuma ocorrer na sarcoidose um distúrbio linfoproliferativo com a ativação dos linfócitos auxiliares timodependentes (CD4), hiperreatividade dos linfócitos B, e freqüente aumento de imunocomplexos circulantes, além de uma depressão da hipersensibilidade retardada. Esta última é manifestada por uma anergia aos testes cutâneos com tuberculina, antígenos virais e fúngicos, e também com o dinitroclorobenzeno. Existe distúrbio no comportamento dos testes *in vitro* das células mononucleares a antígenos e mitógenos inespecíficos. Atualmente com o aperfeiçoamento dos métodos de avaliação das células T no interior de órgãos-alvo e do tecido sarcóide, concluiu-se que as células T auxiliares são ativas no pulmão, enquanto as células T supressoras são anérgicas no sangue e na pele (James, 1985).

Na sarcoidose pode ser feita uma analogia com outras doenças granulomatosas associadas com um processo imunoativo onde uma substância antigênica está presente, pelo menos inicialmente, e permanece por um período de tempo após a doença ter iniciado. Isto provavelmente é seguido por uma ativação inicial de macrófagos locais e células T. Uma importante conseqüência da ativação destas células pode ser a produção de fatores quimiotáticos que atraem células adicionais para os locais de doença, as quais são necessárias para a formação de granuloma. Este aumento do número de células no pulmão é o que se denomina alveolite.

Até o momento, os estímulos que desencadeiam a formação do granuloma não foram identificados, contudo foi demonstrado que mediadores tais como o imunointerferon, para a ativação e diferenciação macrofágica, são

produzidos em sítios de formação do granuloma (Thomas & Hunninghake, 1987). O granuloma e a alveolite podem regredir ou evoluir, causando injúria no parênquima pulmonar (fibrose).

O lavado broncoalveolar obtido por fibrobroncoscopia acrescentou avanços na patogênese da sarcoidose, através de estudos das células obtidas por este meio. Estes estudos têm comparado a população celular obtida pelo lavado com a obtida através de biópsia, incluindo tipagem das células T. Estes achados têm demonstrado que as células do lavado são representativas daquelas obtidas por biópsia. O número total de células recuperadas pelo lavado broncoalveolar é aumentado, com um notável aumento no número absoluto de macrófagos e linfócitos. Quando a doença é ativa, a grande maioria dos linfócitos T encontrados no lavado são do tipo auxiliares, estando numa proporção de 10,5 para 1,0 em relação aos linfócitos T supressores; em contraposição, existe uma proporção de 1,4 para 1,0 na sarcoidose inativa (James & Williams, 1982).

Linfoproliferação (linfócitos B) - ocorre intensa atividade das células B com elevação dos níveis de imunoglobulinas, aumento dos títulos de anticorpos circulantes para os vírus Epstein-Barr, herpes simples, rubéola, sarampo, parainfluenza, clamídias, e reação de Wassermann ocasionalmente falso-positiva (James & Williams, 1982).

Imunocomplexos circulantes - Estão presentes na fase inicial da doença e se traduzem clinicamente pela presença de eritema nodoso, irite, poliartralgias e adenomegalias hilares bilaterais. Sempre que eles são detectados a sedimentação é muito alta, tornando-se esta um indicador de baixo custo da presença dos mesmos (James & Jones Williams, 1985).

2.8 - FISIOPATOLOGIA PULMONAR

A função respiratória pode estar alterada nos pacientes onde a doença pulmonar é progressiva, sendo uma das causas de morbidade e mortalidade por sarcoidose. As anormalidades mais encontradas são:

- redução dos volumes e da complacência pulmonar;
- redução da PaO_2 ;
- defeito ventilatório obstrutivo;
- redução da capacidade de difusão.

No tipo radiológico I podem ocorrer pequenas anormalidades nos gases sangüíneos e redução dos volumes pulmonares. Já hipoxemia e diminuição da difusão do CO são quadros de doença pulmonar extensa. Também em estágios precoces da doença pode existir anormalidade na função das pequenas vias aéreas, contudo isto ocorre com mais freqüência nos estágios avançados, onde existem granulomas difusamente no parênquima pulmonar (Levinson et al., 1977). Se a doença é progressiva, o quadro granulomatoso pode evoluir para fibrose do parênquima, ocorrendo uma gradual perda de volume pulmonar, alteração nos gases arteriais ocasionada por uma inadequada relação ventilação-perfusão, obstrução ao fluxo aéreo e perda da complacência.

Nas fases mais avançadas da doença as vias aéreas tornam-se distorcidas e formam-se lesões cavitárias nas partes mais fibróticas dos pulmões; nesta fase, a obstrução das vias aéreas é comum e pode ser grave. Estenose única ou múltipla, localizada em grossos brônquios, pode ocorrer e ocasionar um padrão fluxo-volume de obstrução aérea central intratorácica (Hadfield et al., 1982).

2.9 - FORMAS DE APRESENTAÇÃO

A sarcoidose afeta múltiplos órgãos, razão pela qual envolve médicos de várias especialidades. Este aspecto foi assinalado por James & Jones Williams (1985), conforme o esquema abaixo, modificado:

Manifestações respiratórias:

- radiograma de tórax anormal (adenopatias hilares, opacidades pulmonares difusas)
- manifestações clínicas: dispnéia, chiado, tosse
- cor pulmonale

Manifestações oculares

- conjuntivite inespecífica e/ou flictenular
- ceratoconjuntivite
- uveíte anterior e posterior
- glândulas lacrimais aumentadas
- síndrome tipo Sjögren
- catarata
- glaucoma

Manifestações neurológicas:

- alterações oculares
- meningite
- neuropatia periférica
- lesão de nervo craniano
- lesões compressivas
- envolvimento pituitário
- miopatia
- papiledema
- manifestações medulares

Manifestações reumatológicas:

- aumento do subcutâneo
- poliartralgia
- cistos ósseos
- artrite
- miopatia
- dactilite

Manifestações gastroenterológicas:

- hepatomegalia
- granuloma hepático
- provas de função hepática anormais
- esplenomegalia

Manifestações dermatológicas:

- eritema nodoso
- placas, pápulas, nódulos
- lúpus pérnio
- cicatrizes, quelóides
- erupções maculopapulares transitórias

Manifestações cardiológicas:

- dispnéia inexplicada
- cor pulmonale
- miocardite e insuficiência cardíaca congestiva
- distúrbios da condução: bloqueio, arritmias
- ECG anormal
- aneurisma ventricular
- morte súbita

Manifestações otorrinolaringológicas:

- granuloma nasal
- placas laríngeas
- disfonia

Manifestações diversas:

- quaisquer das anteriores
- manifestações clínicas: febre, astenia, anorexia, emagrecimento, mal-estar, adenopatias superficiais, aumento de parótida, entumescimento nasal.
- dados laboratoriais: hipercalcemia, hipercalciúria
- diabete insípido
- cálculos renais
- alteração da função renal
- anormalidades hematológicas
- biópsia ganglionar positiva

Apresentação clínica

Quanto à apresentação clínica, podem ser considerados três grupos: (1) indivíduos assintomáticos, (2) pacientes com manifestações constitucionais inespecíficas e (3) pacientes com manifestações em locais afetados.

(1) Assintomáticos:

Cerca de 20% dos pacientes são investigados por apresentarem anormalidades radiológicas. Pode ocorrer a presença anatômica de doença sem disfunção clínica.

(2) Pacientes com manifestações constitucionais inespecíficas:

Um terço dos pacientes sintomáticos apresentam febre, astenia, anorexia, perda de peso, e, ocasionalmente, calafrios e sudorese noturna. Estes sintomas ocorrem mais freqüentemente em pretos norte-americanos e em indianos, sendo muito infreqüentes em brancos norte-americanos, europeus e japoneses (Sharma, 1989). Estas manifestações constitucionais podem ser notáveis em determinadas síndromes (por exemplo: eritema nodoso e síndrome de Heerfordt).

(3) Pacientes com manifestações em locais afetados:

Deve-se considerar inicialmente o comprometimento torácico por ser o mais freqüente (90% de todos os casos de sarcoidose). Os sintomas respiratórios são poucos e quando existem são acompanhados de alterações radiológicas significantes. Incluem: dispnéia aos esforços, tosse pouco produtiva e dor torácica (Sharma, 1989).

Para melhor entendimento da sarcoidose torácica é necessário considerar sua classificação anatômica (tipos radiológicos O, I, II e III) e clínica (fases aguda e crônica).

A terminologia "tipo radiológico" e não "estágio" (nomenclatura corrente) é usada seguindo recomendações das 7ª e 9ª Conferências Internacionais. O termo estágio é inadequado, pois os critérios radiológicos

dizem respeito somente ao envolvimento torácico, não considerando o caráter sistêmico da doença (Siltzbach et al., 1976; Chrétien et al., 1981).

- Tipo radiológico O: radiograma de tórax normal; ocorre em 5 a 10% dos casos, na presença de sarcoidose multissistêmica (Siltzbach et al., 1976).

- Tipo radiológico I: adenopatias hilares com ou sem adenopatias paratraqueais é a manifestação mais comum de sarcoidose. Usualmente os gânglios são bilaterais e simétricos; raramente pode ocorrer adenopatia hilar unilateral (Spann et al., 1971; Williams, 1961). Muitos casos assintomáticos de adenopatias hilares devidas à sarcoidose podem não ser reconhecidos, pois, inexistindo sintomas, passam despercebidos. O diagnóstico diferencial de adenopatia hilar bilateral inclui tuberculose (usualmente unilateral, com Mantoux positivo), linfoma (pode haver dor e comprometimento sistêmico; o radiograma evidencia comprometimento da cadeia ganglionar retroesternal), leucemia (diagnóstico através da contagem sangüínea), beriliose (história ocupacional), hipogamaglobulinemia (infecções recorrentes) e aumento de volume das artérias pulmonares.

- Tipo radiológico II: adenopatias hilares bilaterais acompanhadas de infiltração do parênquima pulmonar; em torno de 25-30% dos pacientes pertencem a este grupo por ocasião do exame inicial. A evolução desses casos pode seguir diferentes cursos. Por exemplo: doença pulmonar difusa pode tornar-se radiologicamente detectável quando os linfonodos hilares estão regredindo ou a regressão dos mesmos pode ocorrer muitos anos depois do desenvolvimento de doença no parênquima. Ainda, os linfonodos podem regredir de maneira assimétrica. Contudo, não existe nenhuma evidência de que os linfonodos possam surgir após o estabelecimento de doença pulmonar (Fanburg et al., 1983).

Tipo radiológico III: a anormalidade pulmonar mais comum é o padrão reticulonodular, embora ambos possam ocorrer separadamente. Outros tipos de anormalidades radiológicas ocasionadas por sarcoidose são citadas abaixo (Seaton et al., 1989):

- lesões miliares disseminadas,
- lesões nodulares disseminadas,
- infiltrado linear estendendo-se a partir dos hilos,
- manchas sombreadas confluentes e difusas,
- fibrose difusa,
- fibrose difusa com cavitação,
- alterações similares à tuberculose crônica quanto à distribuição e à localização,
- opacidades confluentes bilaterais lembrando áreas de pneumonia, e
- atelectasias.

Cavitação e atelectasia são achados pouco freqüentes. Raramente ocorre colonização fúngica nas cavidades residuais (Seaton et al., 1989).

O padrão acinar é caracterizado por coalescência, distribuição lobar ou segmentar, margens irregulares, broncograma aéreo e nódulos acinares. Fazendo uma correlação patológica, parece que o padrão acinar representa uma resposta secundária inespecífica dos pulmões a uma injúria intersticial primária (Sahn et al., 1974). Pode ser o resultado de repleção alveolar com células mononucleares, ao contrário dos granulomas não-caseosos, localizados no interstício. O padrão acinar, com ou sem adenopatias, parece, por vezes, progredir para fibrose e indica doença muito ativa. Pode estar associado a altos níveis de lisozima e SACE (Littner et al., 1977).

O padrão de grandes nódulos (5-40 mm de diâmetro), embora largamente distribuído nos pulmões, é particularmente concentrado nas zonas centrais onde tendem a confluir e até mesmo a escavar (Fanburg et al., 1983).

2.10 - LOCAIS ENVOLVIDOS (ALÉM DE GÂNGLIOS INTRATORÁCIOS E PARÊNQUIMA PULMONAR)

2.10.1 - Brônquios

Benedict e Castleman (1941) relataram o primeiro caso de lesões sarcóides brônquicas em que o diagnóstico foi feito por broncoscopia. O quadro clínico principal era de obstrução brônquica e a broncoscopia revelou extenso envolvimento intrínseco da mucosa.

Os brônquios podem estar envolvidos por linfonodos, causando compressão externa e resultando em atelectasia, o que é uma manifestação rara da doença, ocorrendo em 1% dos casos (Freundlich et al., 1970; Rabinowitz et al., 1974). Além disso, lesões endobrônquicas têm sido observadas de maneira crescente devido ao uso cada vez maior da fibrobroncoscopia. Esta pode revelar o envolvimento da mucosa brônquica com broncoestenose segmentar ou lobar, chegando até mesmo a múltiplas estenoses segmentares associadas com quadro clínico semelhante ao da asma. Ainda pode ocorrer perda de suporte peribrônquico em torno das pequenas vias aéreas devido a lesões pulmonares.

2.10.2 - Pleura

O envolvimento pleural é manifestação pouco freqüente na sarcoidose, de tal modo que, quando ocorre, outra doença concomitante deve ser cogitada como causa do processo. Portanto, o diagnóstico de sarcoidose pleural é baseado na exclusão de outras possíveis causas e na demonstração de granulomas não-caseosos na pleura. (Beekman et al., 1976).

Historicamente, Schaumann, em 1933, foi o primeiro a referir que a pleura poderia ser sítio de "linfogranulomatose benigna". Em 1937, Nickerson demonstrou histologicamente granulomas compatíveis com sarcoidose na pleura parietal de paciente portador da doença (achado de autópsia) (Wilens et al., 1974). A partir de 1947, foram relatados 73 casos de sarcoidose pleural na literatura, mas apenas 37 tiveram confirmação histológica e somente 20

destes tinham derrame. Wilen e cols., em uma revisão de 227 pacientes com espessamento comprovado por biópsia, descreveram derrame pleural e/ou espessamento em 23 casos (10%). Derrame pleural foi notado em 15, e em todos a doença progrediu; 87% destes pacientes eram pretos e tinham doença florida, o que parece demonstrar que o derrame esteja associado a doença progressiva (Wilen et al., 1974).

O derrame pleural pode ser um exsudato ou um transudato e pode aparecer precoce ou tardiamente no curso da doença. Pode ainda ser de aspecto hemorrágico, com predominância de linfócitos, embora existam relatos de líquido eosinofílico. A biópsia pleural demonstra espessamento da pleura entremeado de granuloma não caseoso (Seaton et al., 1989).

Ultimamente, a tomografia computadorizada tem demonstrado uma maior incidência de envolvimento pleural, encontrando-se anormalidades em até 35% dos casos (Solomon et al., 1979).

2.10.3 - Vasos pulmonares

A vasculatura pulmonar, especialmente veias de pequeno e médio calibre, é freqüentemente envolvida pela sarcoidose. Os granulomas rodeiam os vasos sanguíneos, reduzindo a capacidade de difusão. Menos freqüentemente as paredes dos vasos são infiltradas por granulomas, e raramente existe envolvimento da íntima ou trombose vascular (Fanburg et al., 1983).

Existem relatos de obstrução da veia cava superior causada por adenomegalias regionais. Foi publicado o caso de uma jovem que morreu com hipertensão arterial pulmonar progressiva em que posteriormente foi descoberto granuloma não-caseoso obliterando veias pulmonares, bem como granuloma em linfonodos hilares e fígado (Seaton et al., 1989).

Ainda pode ocorrer vasculite ou arterite associada sem envolvimento do parênquima pulmonar e não detectável radiologicamente (Fanburg et al., 1983).

2.10.4 - Coração

A sarcoidose cardíaca pode ocorrer como efeito secundário sobre o coração devido à sarcoidose pulmonar progressiva ou como granuloma sarcóide do coração fazendo parte da doença generalizada ou confinado ao mesmo.

Bernstein e cols. observaram pela primeira vez, em 1929, que a lesão sarcóide podia envolver o miocárdio. Em 1937, Nickerson relatou envolvimento extenso do miocárdio em um paciente que morreu de cor pulmonale, e Gentsen o primeiro caso de morte diretamente atribuída à sarcoidose miocárdica (Bashour et al., 1968).

Os pacientes acometidos são geralmente jovens ou adultos de meia-idade, de ambos os sexos e freqüentemente têm história de sarcoidose prévia.

As manifestações clínicas mais comuns são o desenvolvimento súbito de distúrbios do ritmo, usualmente bloqueio de ramo, que pode ser completo e precipitar síndrome de Stokes-Adams. Não é de causar surpresa que muitos pacientes morram subitamente sem que se tenha suspeitado da existência prévia de doença miocárdica.

Distúrbio da condução intraventricular é a manifestação mais comum de doença miocárdica. Arritmia é a segunda causa de morte em sarcoidose miocárdica, e insuficiência cardíaca ocorre por vezes como resultado de necrose miocárdica extensa. Doenças valvular e pericárdica são raras, embora existam relatos de pericardite e também de derrame pericárdico secundário à sarcoidose. Os granulomas ocorrem mais freqüentemente na parede livre do ventrículo esquerdo, seguindo-se septo interventricular, ventrículo direito, músculo papilar e átrios (Roberts et al., 1977).

Em 1952, Longcope e Freiman relataram séries combinadas do Johns Hopkins Hospital e do Massachusetts General Hospital, num total de 160 casos (incluindo 30 casos de autópsia) e, juntamente, revisaram outros 62 casos de autópsia publicados na literatura. Combinando esse conjunto de

dados, descreveram envolvimento miocárdico em 20% de 92 casos de autópsia de pacientes com sarcoidose.

Silverman e cols (1978), através da revisão de 84 autópsias de casos de sarcoidose do Johns' Hopkins Hospital, ocorridos a partir de 1889, com a finalidade de examinar a incidência bem como o espectro clínico e morfológico da doença, concluíram que, embora o envolvimento miocárdico ocorra em 25% dos casos, muito freqüentemente está comprometida uma pequena porção de miocárdio, clinicamente silenciosa.

A cintilografia com Tálcio-201 pode ser usada para o estabelecimento do diagnóstico em casos de sarcoidose miocárdica subclínica. A biópsia endomiocárdica também tem sido usada para esta finalidade.

O comprometimento miocárdico é uma condição muito grave, contribuindo para modificar a opinião sobre a benignidade da sarcoidose ao longo dos anos.

2.10.5 - Trato respiratório superior (TRS)

Esta apresentação da doença é incomum, podendo ocorrer de maneira assintomática e sendo detectada somente ao exame cuidadoso de pacientes com sarcoidose sistêmica. A mucosa nasal é o mais freqüente sítio de envolvimento do TRS. Podem surgir lesões granulares e eritematosas na mucosa, bem como pápulas branco-amareladas aderentes. Por vezes, são visualizadas massas polipóides granulomatosas envolvendo o septo nasal. Podem ocorrer epistaxes, obstrução nasal, crostas, supuração, ulcerações, perfuração de septo, alterações nos seios paranasais e lesões destrutivas dos ossos nasais e cartilagens com deformidades tipo nariz em sela (Seaton et al., 1989).

Lesões da laringe ocorrem em menos de 1% dos pacientes, havendo rouquidão em quase todos os casos. Na obstrução da laringe existem dispnéia, sibilância e estridor. A laringoscopia pode mostrar espessamento da epiglote, bem como massas granulomatosas, lesões infiltrativas e nodulares, estendendo-se para dentro das dobras da epiglote e falsas cordas vocais. Lesões nas verdadeiras cordas vocais são raras.

Sarcoidose do TRS está associada a lúpus pérmio em 50% dos casos, e estes pacientes freqüentemente têm fibrose pulmonar e outras lesões extratorácicas crônicas (Fanburg et al., 1983).

2.10.6 - Pele

Podem existir lesões específicas e inespecíficas. As primeiras incluem lúpus pérmio, placas, erupções maculopapulares, nódulos subcutâneos e cicatrizes. A mais importante lesão inespecífica é o eritema nodoso (Sharma, 1972).

A maior freqüência de eritema nodoso ocorre em pacientes no tipo radiológico I. Muitas vezes, poliartralgias ocorrem duas semanas antes ou depois do início das lesões cutâneas. Podem ser acompanhadas de febre, mal-estar e fadiga. O prognóstico na vigência deste tipo de alteração é bom, ocorrendo resolução espontânea das manifestações intratorácicas dentro de um a dois anos (Katz, 1983).

Outras lesões granulomatosas cutâneas têm sido observadas com variável freqüência. Scadding, 1967, apud Katz (1983) notou-as em 10-30% dos pacientes, especialmente em americanos negros. Lesões maculopapulares são vistas na fase subaguda da doença e estão associadas com os tipos radiológicos I ou II.

Lúpus pérmio: erupção violácea do nariz, queixo, bochechas e orelhas. É a mais característica de todas as alterações cutâneas da sarcoidose. Costuma ser persistente e, muitas vezes, desfigurante. Quando ocorre no nariz está usualmente associado a alterações da mucosa nasal e, às vezes, à destruição óssea. Pode estar associado também com outros achados de sarcoidose crônica, tais como fibrose pulmonar, uveíte crônica e nefrocalcinose. A sarcoidose do trato respiratório superior é seguida em 50% dos casos de lúpus pérmio dentro de dois a três anos de evolução (Neville et al., 1976). O tratamento precoce com corticóide pode prevenir esta complicação. Lesões oculares e ósseas acompanham muito freqüentemente pacientes com lúpus pérmio (Katz, 1983).

As outras lesões específicas tipo placas, erupções maculopapulares, nódulos subcutâneos e cicatrizes têm as seguintes características:

- Placas: são indolores, violáceas, persistentes e ligeiramente elevadas, especialmente nas bordas. A face e as extremidades são os locais preferidos. Nas extremidades costumam ser simétricas. As placas, se persistirem, indicam cronificação e progressão da doença em outros locais.

- Erupções maculopapulares: estas lesões aparecem para anunciar a doença; geralmente estão acompanhadas de adenopatias hilares bilaterais com ou sem infiltração do parênquima pulmonar. Costumam ocorrer em vários locais, incluindo tronco, face, braços e dedos (Katz, 1983).

- Nódulos subcutâneos: estão localizados na derme, profundamente e no subcutâneo, especialmente do tronco e extremidades. Em alguns casos são indolores e seguem um curso crônico.

- Cicatrizes: pode ocorrer a infiltração de velhas ou novas cicatrizes por tecido sarcóide. Portanto, o exame clínico minucioso de traumatismos prévios, quelóides, cirurgias e cicatrizes de vacinas é muito valioso.

2.10.7 - Olhos

O envolvimento ocular na sarcoidose ocorre com grande frequência, em torno de 25%, tendo uma alta incidência em pretos. Os olhos devem ser examinados rotineiramente, principalmente com lâmpada de fenda, sendo a participação do oftalmologista muito importante. Qualquer parte do olho pode estar comprometida, contudo o trato uveal é mais frequentemente envolvido, vindo em segundo lugar as conjuntivas. As primeiras manifestações da sarcoidose podem iniciar pelos olhos com uma inflamação subaguda ou crônica da úvea anterior com iridociclite (Katz, 1983).

A iridociclite subaguda ocorre subitamente com pouca ou nenhuma dor, com fotofobia e visão turva. Em contraste, a iridociclite crônica desenvolve-se insidiosamente, é acompanhada de dor e visão turva e pode ocasionar complicações crônicas que incluem sinéquias posteriores entre a íris e o

cristalino, nódulos na íris, catarata, degeneração corneana e glaucoma secundário. Na iridociclite subaguda ocorrem manifestações clínicas transitórias, enquanto que a iridociclite crônica é acompanhada de manifestações crônicas de sarcoidose tais como placas cutâneas, lúpus pérmio, lesões ósseas, linfadenopatia persistente, esplenomegalia e fibrose pulmonar (Katz, 1983).

O comprometimento das glândulas lacrimais é muito freqüente, costuma ser assintomático e, por vezes, requer cintilografia com Gálio-67 ou biópsia para comprovar sua ocorrência. Episclerite e esclerite são manifestações pouco usuais de sarcoidose ocular. Ceratopatia não é uma manifestação comum e quando ocorre geralmente está associada com hipercalcemia. Uveíte anterior crônica de natureza granulomatosa foi considerada por muito tempo a marca registrada da sarcoidose dos olhos, podendo ocorrer em paciente de qualquer idade, desde a infância até acima de 80 anos. A trama trabecular também pode estar envolvida por sarcoidose. Iwata e cols. (1976) relataram infiltrados nodulares na trama trabecular da câmara anterior e a estas infiltrações nodulares foi atribuído o surgimento de glaucoma secundário (Henkind, 1982).

- O fundo do olho

São relatadas as seguintes manifestações do segmento posterior do olho: coriorretinite característica, periflebite da retina, granulomas coriorretinianos, coriorretinites inespecíficas, envolvimento do nervo óptico, incluindo atrofia, edema, tumor, opacidade vítrea e infiltrados perirretinianos. As lesões do fundo do olho, por si só, geralmente não parecem comprometer a visão, ou seja, são de pouca morbidade visual, a menos que se desenvolva neovascularização. Costumam ser pouco dolorosas, a não ser quando associadas a lesões do segmento anterior. As lesões mais graves do segmento posterior têm grande possibilidade de estarem associadas com lesões do segmento anterior (James & Jones Williams, 1985).

A angiografia ocular com fluoresceína (AOF) representa uma nova dimensão no entendimento da sarcoidose, pois revela manifestações precoces na retina atribuídas à mesma. O contraste fluoresceínico esco

pelos vasos retinianos extravasando pela parede dos mesmos na presença de vasculite causada por sarcoidose. Existe uma relação entre a formação de granulomas e vasos sangüíneos; isto é particularmente evidente no Sistema Nervoso Central, nas paredes de suas veias e capilares, produzindo periflebite granulomatosa. É mostrado de maneira muito apropriada pelo escoamento do contraste fluoresceínico do sistema venoso durante a angiografia ocular em casos de sarcoidose retiniana (James & Jones Williams, 1985).

2.10.8 - Adenopatias periféricas

Cerca de metade dos pacientes com sarcoidose pode apresentar adenopatias periféricas palpáveis. Os gânglios são envolvidos na seguinte ordem: cervicais, axilares, epitrocleanos e inguinais. A maioria dos pacientes não têm sintomas devidos às adenopatias que geralmente são bilaterais, de pequeno volume, firmes, de consistência elástica, imóveis, não causam alterações na pele e nem amolecem ou ulceram. Usualmente regridem, sendo incomum sua persistência mesmo na sarcoidose crônica. Contudo, podem permanecer palpáveis por anos ou ter períodos de exacerbação e remissão (Katz, 1983).

2.10.9 - Baço

O aumento do baço é relativamente comum na sarcoidose, sendo usualmente assintomático e relacionado com doença subaguda. Quando este aumento manifesta-se em doença crônica pode ocorrer desconforto local, hiperesplenismo ou, mesmo, ruptura espontânea (Sharma, 1989).

2.10.10 - Aparelho digestivo

O trato gastrintestinal raramente é envolvido na sarcoidose e quando isto acontece costuma ser assintomático (James & Jones Williams, 1985).

As glândulas salivares são afetadas com mais freqüência.

A glândula parótida estava aumentada em 33 casos (6%) da série de James (537 casos), sendo 24 (73%) de envolvimento bilateral, 6 somente

à direita e 3 à esquerda. A febre uveoparotídea ou síndrome de Heerfordt, doença febril, caracterizada por uveíte, aumento das parótidas e, freqüentemente, por paralisia facial, comprometeu 19 pacientes desta série (James & Jones Williams, 1985).

2.10.11 - Fígado

O seu envolvimento, embora freqüente, a julgar pelos resultados de biópsia, usualmente não causa sintomas. Costuma ocorrer em torno de 20% dos pacientes, contudo resultados de biópsias hepáticas mostram granuloma em 87% dos casos. Estes granulomas usualmente estão isolados, distribuídos ao acaso e freqüentemente dentro do sistema porta. Como são lesões focais, sua cicatrização não costuma causar fibrose difusa, raramente originando sintomas (James & Jones Williams, 1985). Hipertensão porta e insuficiência hepática são raras. Pode ocorrer elevação das bilirrubinas séricas e da fosfatase alcalina (Sharma, 1989).

2.10.12 - Sarcoidose neurológica

O sistema nervoso é afetado em 1-5% dos pacientes com sarcoidose (Delaney, 1977).

O quadro clínico mais freqüente inclui cefaléia, vômitos, delírio e distúrbio da marcha, indicando aumento da pressão intracraniana e síndrome de pseudotumor. Pode ocorrer diabete insípido e sintomas hipotalâmicos. Outras manifestações como amnésia, demência e convulsões também podem estar presentes.

Na maioria das vezes, sarcoidose neurológica ocorre em pacientes com sarcoidose sistêmica diagnosticada.

A coexistência de granulomas, recentes e antigos, na mesma região, indica que o processo da doença pode flutuar em vários estágios da sarcoidose sistêmica.

A afinidade do granuloma sarcóide por vasos cerebrais tem sido relatada e enfatizada por vários autores e pode oferecer uma explicação para

a variável resposta à corticoterapia, pois o desenvolvimento de fibrose meníngea pode determinar a progressão dos fenômenos neurológicos e limitar a resposta ao tratamento. As lesões sarcóides usualmente estão confinadas à adventícia ou região perivascular e ambas, artérias e veias, estão igualmente afetadas.

Quadros clínicos da sarcoidose neurológica:

1. Neuropatia periférica ou mononeurite múltipla;
2. Neuropatia craniana, afetando mais freqüentemente o 7º par craniano (sarcoidose é a causa mais comum de paralisia bilateral do nervo facial);
3. Meningite linfocítica;
4. Meningoencefalite;
5. Lesões ocupando espaço;
6. Epilepsia;
7. Paralisia cerebral e síndromes espinhais (são raras mas podem ser confundidas com esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica ou tumor espinal) (Seaton et al., 1989).

Para se confirmar o diagnóstico histológico de sarcoidose neurológica, é necessário excluir causas conhecidas de neurogranulomas e se ter a evidência de doença multissistêmica.

O prognóstico é reservado, com alta morbidade e mortalidade. Diabete insípido, epilepsia e papiledema, além da paralisia facial ou fraqueza facial residual são conseqüências da neurosarcoidose (Seaton et al., 1989). A resolução da doença é mais comum acontecer em pacientes jovens que têm manifestações abruptas e por curto período (eritema nodoso, uveíte aguda e adenopatias hilares).

Nos pacientes com neurosarcoidose da série de Londres, com total de 38 em 537 casos, o radiograma de tórax estava alterado em quatro quintos. A resolução de adenopatias e lesões pulmonares está associada com meningite aguda ou paralisia facial. Já a irreversibilidade das lesões pulmonares (fibrose pulmonar) está associada com lesões cerebrais definitivas ocupando espaço (James & Jones Williams, 1985).

A tomografia computadorizada cerebral deveria ser realizada precocemente, pois daria muitas informações úteis e salvaria muitos pacientes de procedimentos mais invasivos (James & Jones Williams, 1985).

2.10.13 - Sistema locomotor

Músculos: O envolvimento muscular é comum e costuma ser inicialmente assintomático; a biópsia muscular é aceita como método de diagnóstico em tecido (Douglas et al., 1973). Existem dois padrões principais de sarcoidose muscular, dependendo do início, se agudo ou insidioso. Na sarcoidose aguda, o comprometimento muscular pode se apresentar como polimiosite com febre, dor muscular e fraqueza dos músculos das extremidades; é benigna e autolimitada, melhorando rapidamente com corticóide sistêmico. Este estágio agudo propicia um alto índice de positividade da biópsia muscular. Na sarcoidose crônica podem ser palpados nódulos musculares, os músculos estão enfraquecidos, hipertróficos e contraturados (Silverstein & Siltzbach, 1969). A eletromiografia mostra alterações inespecíficas. A corticoterapia promove alívio sintomático efetivo.

- **Ossos:** As falanges distais de mãos e pés são os locais mais freqüentemente afetados pela sarcoidose óssea. Radiologicamente apresentam-se como cistos ósseos, ou também como infiltração difusa das falanges e destruição da cortical e medular óssea. Quando existem lesões ósseas graves, a corticoterapia não apresenta resultados satisfatórios. O espessamento do tecido subcutâneo de mãos e pés é freqüentemente associado com lesões ósseas. É infreqüente descobrirem-se lesões ósseas radiologicamente sem evidências clínicas de anormalidades das falanges. Ao contrário das lesões ósseas, as tegumentares respondem à corticoterapia (Seaton et al., 1989).

Existem relatos de artrite sarcóide na ausência de eritema nodoso, embora na maioria dos casos a polialtralgia da sarcoidose faça parte do quadro clínico da síndrome do eritema nodoso (Seaton et al., 1989).

2.10.14 - Aparelho geniturinário

A sarcoidose pode atingir os rins de duas maneiras: (1) invasão do órgão por granuloma sarcóide ou (2) deposição de cálcio em torno dos túbulos renais (nefrocalcinose secundária a hipercalcemia e/ou hipercalciúria) (Ellman & Parfitt, 1960).

O distúrbio do metabolismo do cálcio na sarcoidose é causado por um aumento na sensibilidade à vitamina D, que resulta num aumento da absorção do cálcio no intestino. A corticoterapia pode reverter este processo (Sandler et al., 1984).

2.11 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sarcoidose pode ser suspeitado quando houver um quadro clínico-radiológico sugestivo em combinação com achados bioquímicos e imunológicos. Algumas apresentações clínico-radiológicas são tão características, como eritema nodoso, artropatia, adenopatias hilares bilaterais, que a confirmação histológica não se faz necessária (Scadding & Mitchell, 1985). Em apresentações clínicas menos características, o diagnóstico pode ser aceito somente através de biópsia positiva (granuloma não caseoso de células epitelióides). A confirmação histológica é de extrema importância, pois assegura o paciente do diagnóstico e dá uma projeção prognóstica acurada (DeRemee, 1990). A escolha do local para biópsia é orientada pela avaliação de facilidades e experiências do Serviço, e pelo modo de apresentação da doença.

2.11.1 - Investigação diagnóstica

A seguir, mencionam-se os principais itens que podem contribuir na investigação da sarcoidose (Tarantino et al., 1990; Corrêa da Silva et al., 1991):

1) História e exame físico - Procura-se obter dados relevantes e examinar com maior cuidado os locais mais suscetíveis de comprometimento, com destaque para o exame dos olhos e do tegumento. O exame dos olhos, em

uma segunda etapa, deve contar com o auxílio de um oftalmologista, incluindo aí exame com lâmpada de fenda.

2) Radiograma de tórax - Muitos pacientes apresentam anormalidades no radiograma de tórax durante o curso de sua doença e freqüentemente é esta a única descoberta que sugere o diagnóstico em assintomáticos (Rodan & Putman, 1983).

3) Avaliação da imunidade celular - Teste tuberculínico, outros testes cutâneos (candida, caxumba, estreptoquinase, estreptodornase) e teste com dinitroclorobenzeno (DNCB).

4) Pesquisa de BAAR e fungos - no escarro e em outros materiais examinados.

5) Calcemia e calciúria de 24 horas - A dosagem do cálcio sangüíneo e do cálcio urinário é recomendada, pois na sarcoidose pode ocorrer alterações no metabolismo do mesmo por um aumento da sensibilidade à vitamina D, que resulta em maior absorção do cálcio no intestino.

6) Proteinograma - As globulinas séricas podem estar elevadas, mas este fato parece ser de pouco valor diagnóstico ou prognóstico (Seaton et al., 1989).

7) Provas de função pulmonar - particularmente espirometria e gasometria arterial. Existem numerosos estudos demonstrando anormalidades na função pulmonar associados aos vários estágios da sarcoidose intratorácica (Boushy et al., 1965; Bates, 1989).

8) Eletrocardiograma - Anormalidades eletrocardiográficas na ausência de sintomas clínicos são freqüentemente descobertas durante o curso da sarcoidose (Stein et al., 1973).

9) Biópsia - a extensão da doença define o local de escolha para biópsia, devendo ser levados em conta sensibilidade, especificidade, valor preditivo, custo, morbidade e mortalidade.

Atualmente considera-se a biópsia transbrônquica, através do fibrobroncoscópico, o procedimento de escolha para obtenção de material diagnóstico em pacientes suspeitos de sarcoidose. Este método possibilita a um só tempo a obtenção de fragmento do parênquima pulmonar e da parede brônquica (que dão uma positividade de mais de 80%) e a realização de lavado broncoalveolar. Um mínimo de quatro fragmentos de biópsia pulmonar por este método otimiza as chances de assegurar o diagnóstico. Além disso, a positividade da biópsia também depende do tipo radiológico do caso. Vantagens da biópsia transbrônquica sobre outras técnicas: (1) alto rendimento diagnóstico (equivalente ao de procedimentos mais invasivos); (2) grande especificidade; (3) facilidade técnica (anestesia tópica, sala não-cirúrgica, ambulatorial); (4) baixo custo; (5) baixa morbidade (sangramento e pneumotórax, quando ocorrem, são pouco importantes e facilmente controlados); (6) mortalidade nula. As lesões da sarcoidose distribuem-se de tal maneira que com a retirada de material pela biópsia transbrônquica (mucosa, tecido intersticial peribrônquico e parênquima pulmonar) torna-se altamente provável o achado de granuloma.

Biópsia de gânglio do ângulo venoso direito - oferece uma positividade de 90%, independente de haver gânglio palpável ou não.

Mediastinoscopia - a positividade chega a ser maior do que 90%, não importando se o radiograma de tórax demonstra ou não a presença de adenopatias intratorácicas.

Biópsia pulmonar a céu aberto (minitoracotomia) - é positiva em aproximadamente 100% dos casos, independente do tipo radiológico (0, I, II ou III).

Outros locais para biópsia - pode-se considerar local para biópsia qualquer local suspeito, superficial ou não, como por exemplo, gânglios, pele, glândula lacrimal hipertrofiada, fígado e pálato. Em outras palavras, na sarcoidose extratorácica deve ser dada atenção para obtenção de material de biópsia de locais onde haja suspeita de comprometimento e que sejam mais acessíveis (Tarantino et al., 1990).

10) Teste de Kveim - Pode ser realizado com antígeno validado seguindo a técnica recomendada nas Conferências Internacionais. Constitui-se em excelente recurso para o diagnóstico de sarcoidose, particularmente nos casos em que a biópsia não é definitiva e naqueles em que se suspeite de outra causa de reação granulomatosa, como por exemplo, tuberculose, micose e beriliose. A positividade do teste é também indício de atividade da doença. A grande dificuldade é a obtenção de material validado para a realização do teste. A sensibilidade e a especificidade do teste dependem da sua procedência e preparação. Chose, usando material esplênico obtido de Siltzabach, através de aprimoramento da técnica de preparação, conseguiu produzir uma suspensão de melhor qualidade, que se tornou um padrão de reatividade estável. Em doença recente e no tipo radiológico I o teste pode ser positivo em 90% a 95% dos casos. Nas formas mais tardias e crônicas, a positividade do teste não costuma exceder 60% a 65% dos casos. Resultados falsos positivos não devem ocorrer em mais de 1% a 2% dos vários tipos de doença granulomatosa, excluindo sarcoidose. Faz-se necessário que qualquer novo antígeno de Kveim sofra exaustivo estudo antes que seja utilizado como teste diagnóstico confiável (Chapman, 1977).

11) Outros exames necessários devido ao envolvimento de setores específicos (por exemplo, se houver lesões cutâneas e deformidades nas mãos, deve-se fazer radiograma deste local).

12) Dosagem da SACE - a SACE é uma enzima existente no endotélio capilar pulmonar, onde atua convertendo a angiotensina I em angiotensina II, podendo também ser encontrada em outros tecidos. Esta técnica é disponível apenas em grandes centros de investigação. A elevação da SACE indica a atividade da sarcoidose, havendo também correlação entre os níveis séricos desta enzima e a tendência evolutiva da doença. Costuma ser normal nos casos de sarcoidose controlada por corticoterapia ou em remissão espontânea. É possível que a elevação da SACE seja o reflexo da atividade secretora enzimática das células epitelióides do granuloma sarcóide: na etapa do diagnóstico, permite avaliar se a doença está em atividade; no acompanhamento do doente, através de determinações seriadas, reflete sua tendência evolutiva.

13) Captação de Gálio radioativo - É técnica onerosa e de difícil disponibilidade. As lesões sarcóides captam avidamente o Gálio-67 devido à atividade dos macrófagos, conseguindo-se desta forma um verdadeiro mapeamento lesional. Klech e cols., em 1982, examinaram o valor de diferentes fatores para determinar a atividade em 60 pacientes com sarcoidose comprovada por biópsia. Em pacientes com sarcoidose ativa (n = 35) a cintilografia com Gálio-67 provou ser o método mais sensível (94% de sensibilidade), seguida pelos níveis da SACE e radiograma de tórax. Em pacientes com lesões pulmonares, o radiograma de tórax foi insuficiente em 32% dos casos para documentar atividade (68% de sensibilidade). Já a captação do Gálio-67 e a SACE permaneceram fornecendo resultados satisfatórios. Apesar da escassa especificidade, a cintilografia com Gálio-67 negativa com SACE normal têm um alto valor preditivo para excluir a atividade da doença.

14) Lavado broncoalveolar - A contagem do número de células, particularmente dos linfócitos, no líquido de lavado broncoalveolar pode trazer subsídios ao estabelecimento do prognóstico da doença.

15) Angiografia ocular com fluoresceína - É técnica simples que pode constituir-se na única maneira de identificar lesão ocular da câmara posterior.

Toda esta investigação, além de contribuir para o diagnóstico, auxilia o clínico a classificar a doença quanto aos tipos clínicos (subaguda ou crônica) e radiológicos (0, I, II ou III), a estabelecer o estadiamento, o prognóstico e, também, na decisão terapêutica.

2.11.2 - Diagnóstico diferencial

Muitas condições podem ocasionar dispnéia, infiltração pulmonar difusa e reação granulomatosa. Dentre estas encontram-se pneumonia alérgica extrínseca, tuberculose miliar, linfomas, leucoses, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, micoses, e, ainda, berílio, talco, óleo mineral, drogas (metotrexato, dissódio cromoglicato). Lesões granulomatosas sarcóides podem ser descobertas em linfonodos regionais de drenagem de carcinoma, ou até mesmo entre as células tumorais no local da neoplasia primária.

Existem inúmeras doenças que apresentam dados radiológicos semelhantes aos da sarcoidose. A tabela a seguir dá uma dimensão disto, inclusive com a distinção do tipo de anormalidade radiológica.

TABELA 2. Manifestações radiológicas x diagnóstico diferencial (Sharma, 1989).

Anormalidade radiológica	Diagnóstico diferencial
I. Adenomegalia hilar bilateral	Linfoma, tuberculose, coccidioidomicose, histoplamose, brucelose, carcinoma metastático.
II. Adenomegalia hilar bilateral e infiltração do parênquima	Todos acima.
III. Infiltração pulmonar, sem adenomegalias	Pneumonia alérgica extrínseca, pneumonia intersticial fibrosante, histiocitose, lúpus eritematoso sistêmico, pulmão reumatóide, esclerodermia, tuberculose.
IV. Fibrose avançada, bolhas, cistos	Tuberculose avançada, enfisema bolhoso, amiloidose, bronquiectasias.

O estabelecimento do diagnóstico diferencial da sarcoidose faz-se através de múltiplas variáveis que devem ser reunidas de maneira coerente. A exemplo disto, na pneumonia alérgica extrínseca, onde existe a história de exposição, a presença de precipitinas e a ausência de outros envolvimento orgânicos auxilia no estabelecimento do diagnóstico. Já na beriliose o quadro radiológico e as anormalidades funcionais são semelhantes à sarcoidose, bem como na asbestose e na silicose. O quadro bioquímico da beriliose também é semelhante ao da sarcoidose.

Quadro histológico - Como já referido anteriormente, a presença de granuloma não caseoso pode estar associada a uma série de outras situações. Portanto, é de extrema importância que o patologista procure

identificar, no material de biópsia, microorganismos (micobactérias e fungos), cristais birrefringentes (silicose), arterite e células que possam ser características (células de Sternberg-Reid, células neoplásicas) (Corrêa da Silva et al.,1991).

2.11.3 - Reação Sarcóide

A reação sarcóide é uma reação inespecífica detectada histologicamente por ocasião de uma biópsia, sem nenhuma outra manifestação de sarcoidose. Pode fazer parte de uma doença generalizada ou representar um processo local. Existem inúmeras causas de granuloma sarcóide, como segue:

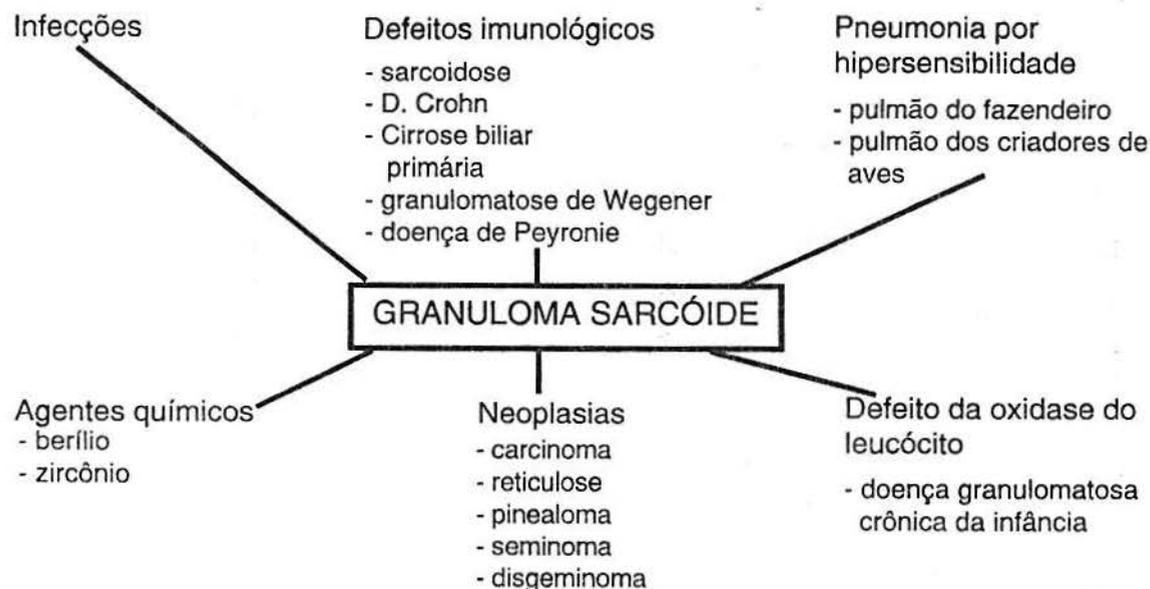


FIGURA 1. Causas de granuloma sarcóide (James & Jones Williams, 1985).

As causas infecciosas de granuloma mais comuns são as seguintes:

- Fungos - histoplasma, coccidioides, blastomyces, sporothrix, aspergillus, cryptococcus.

- Protozoários - toxoplasma, leishmania.
- Metazoários - toxocara, schistosoma.
- Espiroquetas - *Treponema pallidum*, *T. pertenue*, *T. carateum*.
- Micobactérias - *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. avium*, BCG (vacina).
- Bactérias - brucella, *Franciscella tularensis*, *propioni*, *yersinia*.
- Outros - doença da arranhadura do gato, linfogranuloma.

2.12 - ESTADIAMENTO

O estadiamento na sarcoidose visa a esclarecer dois pontos principais: a atividade da doença (baixa ou alta atividade) e a extensão do comprometimento do organismo como um todo.

Além dos critérios clássicos (clínicos, radiológicos e funcionais) que permitem concluir sobre a tendência evolutiva da doença, foram acrescentados outros que permitem detectar seu estado de atividade mais acuradamente, pois as atividades metabólica e celular não são refletidas por achados clínicos e na investigação de rotina.

A atividade da doença está ligada a:

(1) aumento da atividade metabólica, que pode ser evidenciada pela hiper captação do Gálio-67;

(2) produção de substâncias marcadoras, como enzima conversora da angiotensina sérica (SACE), lisozima, lactoferrina, e outras;

(3) aumento da celularidade em locais comprometidos; no alvéolo, por exemplo, o excesso de linfócitos caracteriza a chamada alveolite (Corrêa da Silva et al., 1991).

O estadiamento dos pacientes com sarcoidose pode permitir evidenciar a presença de alveolite sem que seja feita biópsia. Ao contrário, a identificação do granuloma e da fibrose dependem de biópsia. A presença de "alveolite" significa doença ativa e sua intensidade pode ser determinada com observações repetidas no tempo: na ocasião do diagnóstico, durante o tratamento, e após sua interrupção.

Na prática, com a finalidade de estadiamento, além dos dados clínicos, radiológicos e funcionais, são realizados lavado broncoalveolar (LBA), captação do Gálio-67 e dosagem da SACE.

Lavado Broncoalveolar (LBA)

A fibrobroncoscopia é freqüentemente usada para obter uma biópsia transbrônquica confirmatória e é comum incluir o LBA como parte do procedimento. O LBA fornece material para contagem de células e dosagem de substâncias químicas. Na prática, busca-se estabelecer o grau de atividade da doença através da contagem de linfócitos (Crystal et al., 1981; Keogh et al., 1983).

1. baixa atividade: $\leq 28\%$ de linfócitos;
2. alta atividade: $\geq 28\%$ de linfócitos.

Na sarcoidose, o LBA permite chegar a algumas conclusões (Keogh et al., 1983):

- o estado de baixa atividade é muito mais comum;
- o estado de baixa atividade é mais estável;
- o estado de alta atividade é quase sempre seguido de deterioração funcional.

Além destas conclusões, se a biópsia transbrônquica for negativa e o LBA mostrar linfocitose significativa em uma situação clínica sugestiva, isto pode ser um importante suporte também para o diagnóstico de sarcoidose (Studdy et al., 1984).

A linfocitose no LBA pode ser característica de sarcoidose, mas não deve ser considerada diagnóstica, pois LBA com linfocitose pode ser encontrado em tuberculose pulmonar, alveolite alérgica extrínseca e em certas doenças fibrosantes do pulmão.

Resultados - Normalmente, em adultos não fumantes, encontram-se 100-150 mil células/mm³ de fluido de lavagem. Os macrófagos alveolares representam mais de 90% destas células, os linfócitos menos de 10%, enquanto que os neutrófilos, eosinófilos e outras compreendem, conjuntamente, menos de 1%. Em fumantes, há um número de células duas a cinco vezes maior; a maioria são macrófagos, mas pode haver até 5-15% de neutrófilos. Nos pacientes com sarcoidose em atividade, o achado mais característico é o aumento da taxa de linfócitos. Nos casos de pneumonia intersticial fibrosante em atividade encontra-se mais de 10% de neutrófilos (Tarantino et al., 1990).

SACE

A SACE não é um teste específico para sarcoidose. Um valor elevado favorece este diagnóstico, e sua dosagem pode ser especialmente útil quando da investigação da causa de imagens pulmonares inespecíficas. Quanto mais extensa e clinicamente ativa a sarcoidose, ocorrerão níveis de SACE mais elevados. Altos níveis podem ocorrer também em outras doenças pulmonares granulomatosas que podem simular sarcoidose como micobacterioses, linfomas, beriliose e silicose, e, ainda particularmente tão altos quanto na sarcoidose, ocorrem na doença de Gaucher. Na verdade, a SACE está aumentada em um número de doenças associadas com ativação, maturação e proliferação da linha de células monocíticas, e está aumentada também inexplicavelmente em outras doenças.

Captação de Gálio Radioativo (Gálio-67)

Este radioisótopo é administrado intravenosamente e captado por células inflamatórias.

A cintilografia pulmonar com Gálio-67 pode mostrar um aumento da captação deste radioisótopo numa variedade de condições pulmonares incluindo neoplasias, pneumonia, tuberculose, pneumonia intersticial fibrosante e asbestose; portanto, não é um teste específico para sarcoidose (Nosal et al., 1979).

Na sarcoidose, os macrófagos são ávidos pelo Gálio-67, havendo portanto acúmulo do mesmo nos locais de doença ativa. Neutrófilos e linfócitos são um pouco menos ávidos pelo radioisótopo. O fígado normal, o baço e o esqueleto acumulam Gálio-67, ao passo que existe pouca captação nos pulmões normais. Quando existe sarcoidose ativa os linfonodos hilares e o parênquima pulmonar mostram elevada radioatividade e isto pode auxiliar na diferenciação entre linfonodos hilares e artérias pulmonares, e entre doença pulmonar ativa e fibrose. Pode haver hipercaptação mesmo quando o radiograma do tórax pareça normal, o que indica doença ativa neste local (Rizzato & Blasi et al., 1986).

Baixa especificidade, dificuldades técnicas e alto custo do Gálio-67 limitam a ampla aplicação deste exame na rotina clínica, sendo restrito a trabalhos de pesquisa (Corrêa da Silva et al., 1991).

Segundo James (1985), os seguintes fatores podem ser considerados como marcadores da atividade da sarcoidose:

- Clínicos: eritema nodoso, uveíte, erupções maculopapulares, dactilite, poliartralgia, miopatia, neuropatia, cicatrizes infiltradas por granuloma, esplenomegalia, adenopatias, aumento das glândulas salivares e lacrimais, arritmia cardíaca, mudança no radiograma de tórax, mudança na função pulmonar, alterações na angiografia ocular com fluoresceína.

- Bioquímicos - hipercalcemia, hipercalciúria, SACE, ACE no LBA, lisozima, beta-glicuronidase, fibronectina, hidroxiprolinúria.

- Imunológicos - linfócito T auxiliar/supressor (pulmão, sangue, tecido), interleucina-2, células Ia, células K e NK, linfócitos B (imunoglobulinas IgG, IgA; cadeias leves livres), complexos imunes, testes cutâneos (tuberculina, Kveim).

- Outros - Gálio-67, Tálcio-201 (miocárdio), granulomas frescos.

2.13 - TRATAMENTO

Até o momento, a corticoterapia é o tratamento mais efetivo para sarcoidose. A doença costuma ser extremamente responsiva à corticoterapia, podendo haver remissão parcial ou completa, com uma possível exceção que seria a sarcoidose do sistema nervoso central (Seaton et al., 1989).

Na sarcoidose torácica, a corticoterapia é indicada na vigência de sintomas e/ou persistência de infiltração parenquimatosa e/ou importante alteração da função pulmonar. Pacientes assintomáticos e/ou com adenopatias hilares bilaterais geralmente não necessitam de tratamento. Contudo, existem situações em que as adenopatias hilares estão associadas a artralguas importantes, podendo aí haver a necessidade de associar-se tratamento com antiinflamatórios não-esteróides, e, em situações excepcionais, quando o transtorno sistêmico é grave com eritema nodoso persistente ou recorrente, algumas semanas de corticoterapia pode ser o suficiente para o controle sintomático (Seaton et al., 1989).

É preciso referir que estas são apenas proposições para indicação de tratamento, havendo na literatura outras sugestões a este respeito. Como regra geral, a corticoterapia deve ser indicada quando houver manifestações clínicas e/ou distúrbios funcionais atribuíveis à doença (Chrétien et al., 1981).

Na forma torácica existem alguns princípios básicos a respeito da terapêutica com corticóide:

- Tipo radiológico I - somente observar e acompanhar até remissão radiológica completa; só tratar se houver lesões extratorácicas ou estadiamento indicando alta atividade.

- Tipos radiológicos II e III - indica-se corticoterapia na dependência da forma evolutiva da doença, o que é constatado pelo estadiamento. Sabe-se que a corticoterapia melhora a alveolite e que esta pode ser detectada, se a doença estiver em atividade, por exames mais discriminativos como lavado broncoalveolar, Gálio-67 e SACE (Tarantino et al., 1990).

A sarcoidose do trato respiratório superior pode envolver faringe e laringe, com edema, rouquidão e estridor causado pela obstrução local; nesta situação, corticoterapia endovenosa deve ser uma medida de urgência, podendo evitar-se a traqueostomia.

A seguir, mencionam-se as principais indicações da corticoterapia para sarcoidose extratorácica:

- Pele - em casos de lesões tais como lúpus pérmio, o corticóide pode prevenir lesões desfigurantes da face.

- Anormalidades do metabolismo do cálcio - hipercalcemia e hipercalciúria persistentes.

- Sistema Nervoso Central - quanto mais aguda for a doença, melhor é a resposta à corticoterapia, que deve ser administrada tão logo o diagnóstico tenha sido estabelecido.

- Coração - está na lista das indicações precisas de corticoterapia, mas, na prática, costuma ser difícil o reconhecimento da sarcoidose miocárdica. Normalmente é suspeitada e tratada quando um paciente com sarcoidose multissistêmica desenvolve arritmia cardíaca ou bloqueio de ramo.

- Ossos - cistos ósseos causam dor, tumefação e deformidade de mãos e pés. A corticoterapia promove alívio sintomático, mas os cistos costumam persistir a despeito do tratamento e freqüentemente os sintomas retornam se o tratamento for descontinuado.

Como regra, recomenda-se usar prednisona na dose inicial de 40 mg/dia, via oral, em dose única matinal, durante no mínimo um mês. A manutenção é feita com doses entre 10 e 20 mg/dia, durante 12 a 24 meses (tempo total) nos casos agudos, e durante anos (até toda a vida) nos casos crônicos. A manutenção pode ser feita com esquema em dias alternados. Corticóide tópico pode ser usado nas lesões oculares e cutâneas (Tarantino et al., 1990).

Pode-se usar, desde o início do tratamento, prednisona na dose de 40 mg em dias alternados. As observações indicam ser este esquema eficaz e apresentar baixo índice de parafefeitos (DeRemée, 1984). As reduções de doses seriam feitas após a regressão ou a estabilização das lesões, devendo-se manter dose próxima a 20 mg de dois em dois dias, até o final do tratamento.

Da mesma forma que na asma crônica grave corticóide-dependente, pneumonia intersticial fibrosante e na rejeição aguda em transplantes, situações em que a corticoterapia pode ser usada em dose elevada, única e com intervalos maiores, também na sarcoidose esta modalidade terapêutica - pulsoterapia - poderá ser útil. No entanto, não há experiência local e não foram encontradas na literatura informações sobre este tema.

A regressão espontânea é comum em algumas formas da doença, podendo estar justificado um período de observação antes de decidir-se sobre o início da corticoterapia. Isto deve ser considerado se houver dúvidas na indicação terapêutica, se houver contra-indicação ao uso de corticóide, ou se o paciente apresentar sérias restrições ao seu uso.

Existem situações em que outras medidas terapêuticas podem ou devem substituir a corticoterapia e/ou a ela serem adicionadas.

Pele - metotrexato em uma pequena dose de 5 mg por semana pode ser efetivo em lesões desfigurantes de pele; pode ser associado a pequenas doses de corticóide. A cloroquina é usada na dose de 500 mg/dia nos primeiros 10-14 dias; a seguir, 125-250 mg/dia, durante semanas ou meses.

- Hipercalcúria - pode ser controlada com dieta pobre em cálcio, fitato de sódio ou fosfato inorgânico oral (como quelantes previnem a hiperabsorção de cálcio). Como as alterações do metabolismo do cálcio na sarcoidose devem-se à hiperabsorção do cálcio intestinal, está contra-indicada a ingestão de vitamina D.

- Coração - associada à corticoterapia pode estar indicada cloroquina como um agente antifibrótico, beta-bloqueadores, nifedipina como um antagonista do cálcio, amiodarona ou um equivalente como agente antiarrítmico, e o uso precoce do marcapasso.

- Ossos - metotrexato e indometacina podem ser usados como tratamentos alternativos.

- Eritema nodoso com febre e altralgias - usar fármacos antiinflamatórios leves, como ácido acetilsalicílico. A corticoterapia é reservada para os casos com sintomas floridos e incontroláveis pela medida anterior.

- Levamisole - está em estudo seu efeito reparador da deficiência da imunidade celular.

- Quando a corticoterapia é contra-indicada ou inefetiva, pode-se utilizar oxifenbutazona na forma aguda ou cloroquina e paraaminobenzoato de potássio na forma crônica fibrótica (Tarantino et al., 1990).

Quimioprofilaxia antituberculosa - A hidrazida pode ser usada na dose máxima de 300 mg/dia (5 a 10 mg/kg/dia), particularmente nos casos em que a dose diária de prednisona seja superior a 20 mg, após o terceiro mês de tratamento. Esta conduta independe do resultado do teste tuberculínico, devido à tendência de a sarcoidose atenuar a reação e ao relativamente elevado risco anual de infecção tuberculosa em nosso meio (Israel et al., 1965; Chusid et al., 1971; Barlow et al., 1974; Bol. CNCT, 1988)

2.14 - EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A história natural da sarcoidose pode variar consideravelmente. É de grande auxílio situar os pacientes em dois grupos: aqueles que apresentam doença subaguda com menos de dois anos de evolução e aqueles com lesões crônicas persistentes, com mais de dois anos de evolução. O melhor prognóstico está associado aos casos de doença subaguda. A maioria das lesões da sarcoidose são benignas e autolimitadas; em poucos casos, dada a ocorrência em órgãos vitais ou devido à sua cronicidade e fibrose, podem levar à

incapacidade funcional ou mesmo à morte. Se diagnosticada antes que haja fibrose grave irreversível, pode ser evitada a sua evolução desfavorável com o emprego da corticoterapia (Corrêa da Silva et al., 1991).

A sarcoidose crônica é insidiosa com progressão para fibrose e eventualmente apresentando degeneração funcional do órgão afetado. Complicações e/ou comorbidade podem agravar o prognóstico. Exemplificando: cor pulmonale crônico (secundário à fibrose pulmonar), insuficiência renal (pela nefrocalcinose), amaurose e parada cardíaca.

3. CASUÍSTICA

Os pacientes incluídos nesta série foram atendidos no período de 1967 a 1989 em regime ambulatorial ou hospitalar, no Pavilhão Pereira Filho (PPF), sendo todos procedentes do Estado do Rio Grande do Sul.

O critério de seleção dos casos foi o conjunto de dados que o Comitê Internacional de Sarcoidose recomenda para o diagnóstico da doença, ou seja, a presença de (1) dados clínico-radiológicos sugestivos, e de (2) biópsia compatível (granuloma não caseoso de células epitelióides) e/ou teste de Kveim positivo (Siltzbach et al., 1976). Estes critérios são agrupados na tabela a seguir, que considera duas situações possíveis.

TABELA 3. Critérios diagnósticos de sarcoidose.

	Grupo I	Grupo II
Quadro clínico-radiológico	sugestivo	sugestivo
Teste de Kveim	negativo/ não feito	positivo
Histopatologia	compatível	compatível ou não

Grupos I e II: possibilidades diagnósticas para sarcoidose.

Em todos os 138 casos o diagnóstico de sarcoidose foi baseado em: (1) biópsia compatível, perfazendo um total de 150 espécimes e/ou (2) teste de Kveim, que foi positivo em 16 casos.

Foi realizado teste de Kveim com antígeno validado, procedente do Serviço do Prof. Favez (Lausanne, Suíça), em 18 pacientes da série. A aplicação deste teste e as biópsias de pele foram realizadas pela autora.

Todos os pacientes da série fizeram avaliação clínica, estudo radiológico do tórax e biópsia no Pavilhão Pereira Filho. Os documentos radiológicos foram interpretados pelo Prof. Nelson da Silva Porto, as biópsias foram realizadas pelos Profs. José Camargo e José Carlos Felicetti, os exames anatomopatológicos foram realizados pelos Profs. Geraldo Geyer, Carlos Wallau e Gisela Del Pino, e o exame do lavado broncoalveolar pelo Prof. João Carlos Prolla.

Um protocolo foi elaborado e aplicado em todos os pacientes investigados a partir de 1980. Foram incluídos tanto pacientes submetidos a investigação diagnóstica e acompanhamento no transcorrer do trabalho, num total de 80, como também aqueles que constavam no arquivo do PPF (58 casos). Aqueles 80 casos prospectivos foram avaliados clínica, radiológica e laboratorialmente, pelo menos, a cada seis meses nos primeiros dois anos de evolução.

Os pacientes que compõem a série em estudo estão listados na Tabela 4, no Apêndice.

TABELA 4. Sarcoidose (estudo de 138 casos): identificação, tipo radiológico, local de biópsia, teste de Kveim e reação de Mantoux.
(por motivos operacionais, esta tabela foi deslocada para o Apêndice, p. 126)

4. MÉTODOS

Expõe-se a seguir o protocolo que foi empregado na investigação e no seguimento dos pacientes desta série, e que se compõe dos seguintes itens: dados clínicos, estudo radiológico de tórax, exames específicos de locais que podem e/ou costumam estar comprometidos na sarcoidose, exames de laboratório e testes cutâneos, locais de biópsia e exame anatomopatológico, testes complementares e/ou para avaliação da atividade da doença, tratamento e evolução.

4.1 - DADOS CLÍNICOS

- **Idade, sexo e cor**

- **Sintomas:** tosse, expectoração, dispnéia, febre, astenia, anorexia, emagrecimento, artralguas e alterações oculares.

- **Exame físico:** eritema nodoso, gânglios superficiais (supraclaviculares, cervicais, epitrocleanos, inguinais e axilares), pele (placas e cicatrizes), hipocratismo digital, estertores crepitantes e cianose.

- **Tempo de sintomas:** (1) doença subaguda - até dois anos de evolução; (2) doença crônica - mais de dois anos de evolução;

- **Tabagismo:** considerou-se fumante o indivíduo que está fumando na época da observação clínica ou que fumou durante 20 ou mais anos de sua vida.

4.2 - ESTUDO RADIOLÓGICO DO TÓRAX

Foram realizadas de rotina incidências de frente e perfil, com esôfago contrastado e penetrado do mediastino. Em alguns casos realizou-se tomografia linear do mediastino.

Valorizaram-se como lesões elementares na sarcoidose: (1) comprometimento das cadeias ganglionares - paratraqueal direita, hilares, subcarinais e mediastinal anterior esquerda, e (2) lesões parenquimatosas - reticularidade, micronodularidade, faveolamento, fibrose e infiltração pulmonar difusa (sem especificação). Os pacientes desta série foram distribuídos conforme estas apresentações radiológicas.

Classificação radiológica

Cada paciente foi classificado, na ocasião do diagnóstico, conforme proposta das 7ª e 9ª Conferências Internacionais, ou seja, classificação em tipos radiológicos 0, I, II e III (Siltzbach et al., 1976; Chrétien et al., 1981; Corrêa da Silva, 1981).

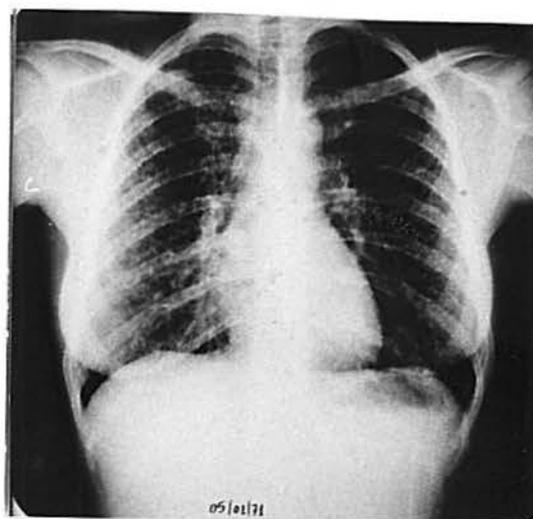
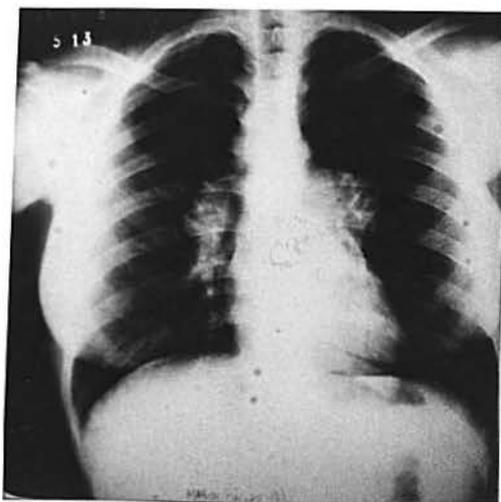


FIGURA 2. Fotografias de radiograma de tórax. Classificação radiológica da sarcoidose: a - tipo radiológico I; b - tipo radiológico II; c - tipo radiológico III.

4.3 - EXAMES ESPECÍFICOS DE LOCAIS QUE PODEM E/OU COSTUMAM ESTAR COMPROMETIDOS NA SARCOIDOSE.

4.3.1 - Olho:

- Inspeção geral, particularmente presença de hipertrofia de glândulas lacrimais e de sinéquias pupilares.

- Exame do fundo do olho.

Obs.: os dois itens acima foram realizados por clínicos.

- Exame com lâmpada de fenda para estudo da câmara anterior.

- Tonometria

- Angiografia ocular com fluoresceína (AOF)

Técnica de exame:

- dilatação da pupila,
- injeção de fluoresceína a 10%, 5 ml, em veia do antebraço.
- interposição de filme de excitação,
- realização de uma ou mais fotografias do fundo do olho antes da entrada do contraste (filme TRI-X-PAN e retinógrafo de Zeiss) que servem como padrão.
- injeção rápida de mais contraste (em 10 segundos) e realização de fotografias seriadas com intervalo de um segundo para visualização dos vasos retinianos, desde o tempo arterial até o tempo venoso.

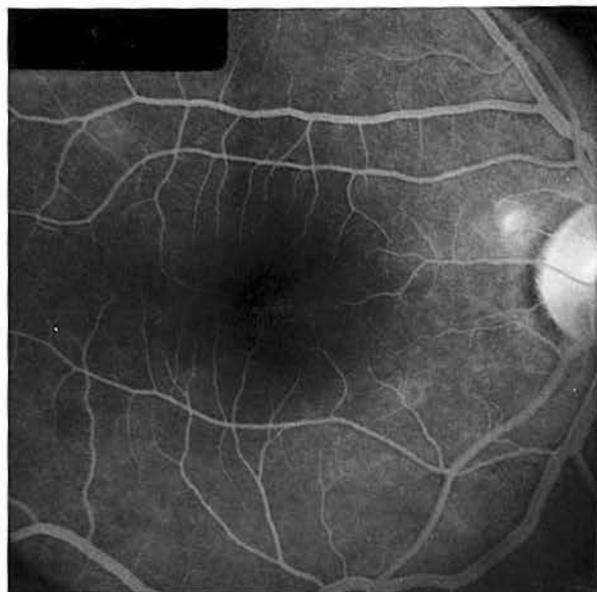
Fases da angiografia:

1. Clarão coroideo: hiperfluoresceína coroidiana temporária, que corresponde ao rápido enchimento da coriocapilar de fluoresceína, traduzindo-se por uma súbita e difusa iluminação do campo fotográfico. Fundo claro por trás dos vasos, ou seja, entrada de contraste pelas artérias ciliares curtas.
2. Fase arterial - entrada nas artérias e enchimento das mesmas;
3. Fase arteriovenosa - as artérias ainda têm contraste, mas as veias já são visíveis;

4. Fase venosa - as veias se enchem totalmente de contraste.

Para a interpretação, comparam-se as fotos obtidas na segunda fase com a foto padrão. Em situações de anormalidade, verifica-se extravazamento de contraste através da parede dos vasos, o que no caso de nossos pacientes atribuiu-se à sarcoidose.

A investigação oftalmológica foi realizada na Clínica de Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa Meyer, pelos Profs. Italo Marcon e Afonso R. Pereira.



AOF Data: 17.6.82.
Vazamento de contraste na
região justapapilar.



AOF Data: 30.9.82.
Regressão parcial do
vazamento justapapilar
após tratamento.

FIGURA 3. Fotografias de angiografia ocular com fluoresceína alterada em paciente com sarcoidose.

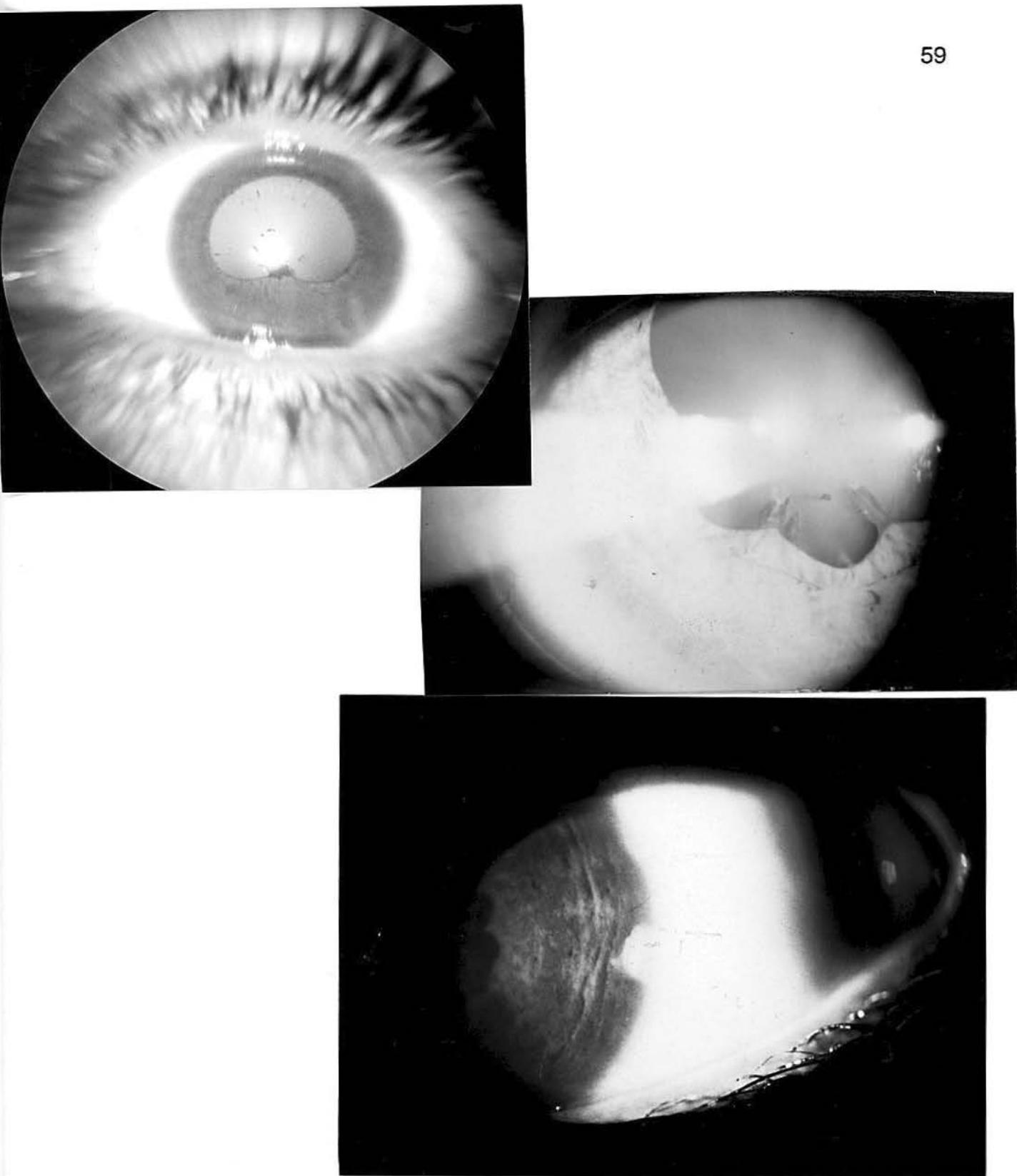


FIGURA 4. Fotografias de exame oftalmológico alterado na sarcoidose: a) exame clínico: uveíte anterior; b) biomicroscopia: nódulo sarcóide; c) biomicroscopia: sinéquias pupilares; d) fundoscopia: nódulos sarcóides.

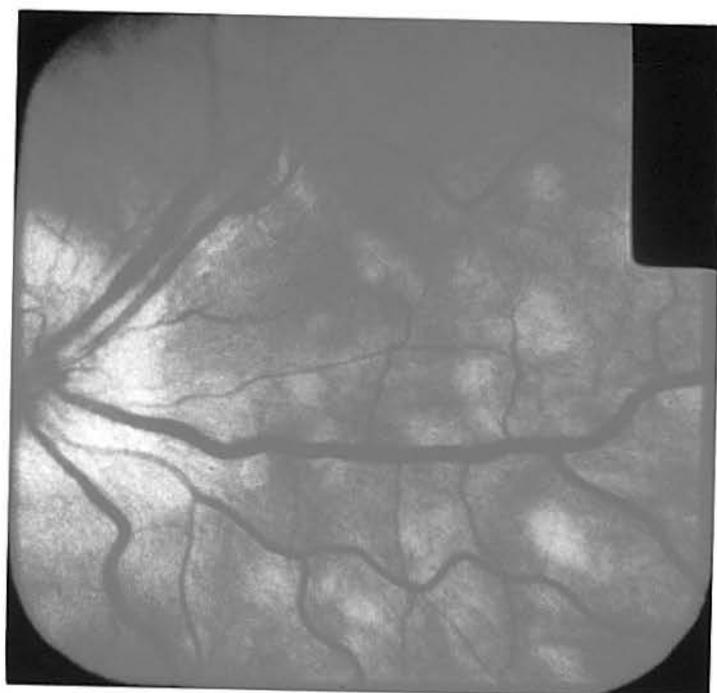
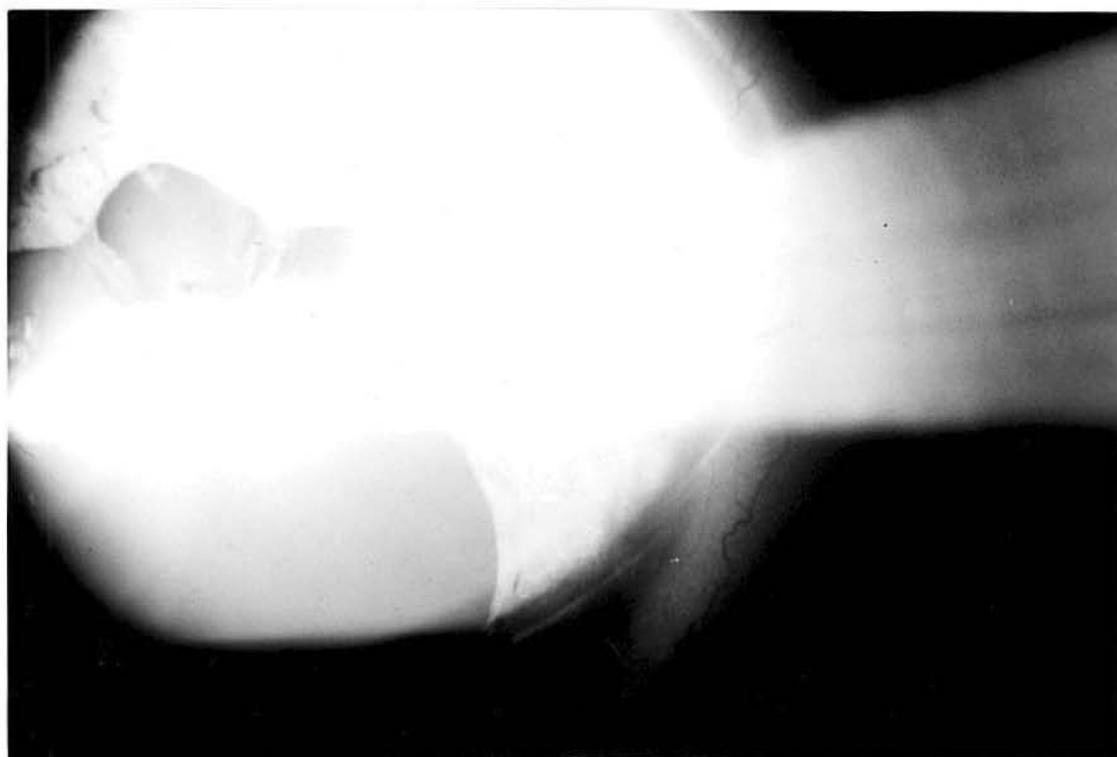


FIGURA 4. Continuação.

4.3.2 - Pele - excluindo eritema nodoso, que foi referido à parte neste protocolo, a pele foi inspecionada no momento do primeiro contato com o paciente, dando-se ênfase à presença de placas, erupções máculo-papulares, cicatrizes exuberantes e lúpus pérmio.

4.3.3 - Fígado e baço - quando o exame físico do abdome era anormal, realizava-se ecografia abdominal (na ocasião, este exame não era rotina).

4.3.4 - Parótida - quando aumentada, realizava-se biópsia.

4.3.5 - Coração e pericárdio - ECG de rotina; havendo alterações atribuíveis à sarcoidose, realizava-se ecocardiograma.

4.3.6 - Ossos - a investigação radiológica de lesões ósseas foi realizada somente quando havia manifestações clínicas.

4.4 - EXAMES DE LABORATÓRIO E TESTES CUTÂNEOS

- Calcemia e calciúria - observou-se dieta pobre em cálcio (principalmente leite, derivados e refrigerantes) durante 72 horas, sendo após colhido sangue para calcemia e urina de 24 horas para dosagem da calciúria. Consideram-se anormal a calcemia superior a 10,5 mg% e a calciúria de 24 horas acima de 300 mg.

- Proteinograma - valorizou-se a presença de hipergamaglobulinemia.



FIGURA 5. Fotografias de alterações cutâneas e ósseas na sarcoidose: a - eritema nodoso; b - lúpus pérmio (original de T. Warwick e cols., 1989 - Respiratory Diseases - Clinical Atlas); c - cicatrizes; d - tumefação de extremidades; e - lesões ósseas (cistos).

FIGURA 5. Continuação.

- Testes da imunidade celular - (1) teste tuberculínico (Mantoux) com PPD (Rt 23) 2 UT, fornecido pela Secretaria da Saúde do Estado (RS), pela técnica padronizada (Rev.S.N.T.1968), e (2) teste do dinitroclorobenzeno (DNCB) com discos de feltro impregnados com DNCB, em duas concentrações (2.000 µg (amarelo) e 50 µg (branco), fornecidos pela Fundação Atauilho de Paiva, Instituto Milton Fortes Magarão, Rio de Janeiro, RJ. Este último foi realizado pelo Dr. Jorge Lima Hetzel, com a seguinte seqüência: tomar os discos (com 2.000 µg e 50 µg) com auxílio de pinça depositá-los sobre a pele previamente desengordurada com álcool (parte externa do braço ou dorso, a 5-7 cm de distância), recobri-los com esparadrapo e esperar até o dia seguinte. Remover o esparadrapo e fazer a leitura das reações 14-16 dias mais tarde. Registrar os diâmetros das áreas de eritema e endureção.

4.5 - LOCAIS DE BIÓPSIA E EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

Nos primeiros casos da série, o local de escolha para a biópsia foi o ângulo venoso direito, trajeto da drenagem linfática intratorácica. Sendo esta negativa ou inconclusiva, a seguir optava-se pela biópsia pulmonar a céu aberto ou pela mediastinoscopia. Ultimamente, os locais de biópsia variaram conforme a disponibilidade das técnicas no Serviço. Muitos pacientes foram submetidos a mediastinoscopia. Quando havia lesão superficial, esta era indicada para biópsia. Com a implantação da fibrobroncoscopia na rotina, a **biópsia transbrônquica** passou a ser o procedimento preferencial.

Como rotina, o material de biópsia era imerso em formol a 10%, sendo realizada, além da técnica habitual com hematoxilina-eosina, a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e de fungos (Grocott, 1955).

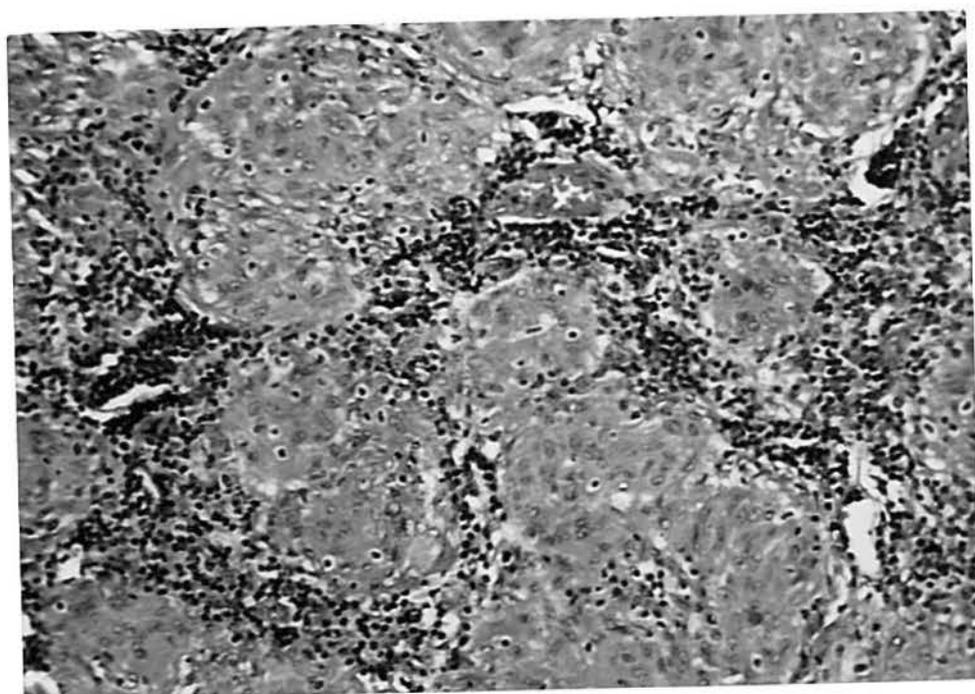


FIGURA 6. Fotografias dos achados histopatológicos. Histopatologia da sarcoidose: a - granuloma sarcóide em linfonodo: b - gigantócito tipo Langhans, com corpúsculo asteróide.

O achado de granuloma, não-caseoso de células epitelióides, na ausência de BAAR e fungos, foi denominado "biópsia positiva" para sarcoidose, desde que estivesse presente quadro clínico radiológico sugestivo.

4.6 - TESTES COMPLEMENTARES E/OU PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Testes de função pulmonar

- A espirometria foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no espirômetro Pulmonet (GODART), de 9,0 litros. Todos os pacientes que realizaram o exame o fizeram antes e após o uso de broncodilatador. O exame foi realizado dando-se ênfase ao valor da capacidade vital e à presença de padrão obstrutivo. Considerou-se anormal a capacidade vital com valor inferior a 80% do previsto (Baldwin et al., 1948) e para obstrução brônquica usou-se a classificação de mínima, moderada e marcada. A gasometria arterial foi realizada no aparelho Corning Modelo 165-2, pertencente ao Laboratório Central da Santa Casa de Misericórdia. Considerou-se o valor absoluto da PaO_2 em mmHg. Todos os pacientes, durante a colheita do sangue, estavam em condições basais, em repouso e respirando ar ambiente. Foram agrupados os casos com PaO_2 abaixo de 60 mmHg, pois esta faixa caracteriza insuficiência respiratória. O teste de difusão com monóxido de carbono foi realizado em alguns casos em que houve disponibilidade da técnica (que na ocasião era de exceção).

Eletrocardiograma - buscou-se detectar principalmente alterações do ritmo, distúrbios da condução e alterações secundárias à doença pulmonar.

Ecocardiografia - Realizada somente quando havia alterações eletrocardiográficas atribuíveis à sarcoidose.

Ecografia abdominal - Para avaliar o tamanho do fígado e do baço, particularmente quando alterados ao exame físico.

Lavado broncoalveolar - Consistiu na contagem diferencial de células, particularmente linfócitos, macrófagos e neutrófilos. O líquido de lavado broncoalveolar era obtido pela seguinte técnica: encastamento da extremidade do fibrobroncoscópio no brônquio do lobo médio ou língula, introdução e

aspirações sucessivas de quantidades (20 ml) de solução fisiológica, recuperando-se aproximadamente 60% deste volume. O processo era repetido até 5 vezes, sendo o líquido aspirado cuidadosamente, com pequena pressão de sucção. Evitava-se o trauma das vias aéreas, pois o sangramento e a descamação do epitélio brônquico resultam em contaminação do material. O LBA era adiado na vigência de infecção das vias aéreas superiores ou inferiores, pois isto pode aumentar a proporção de neutrófilos e células epiteliais no líquido de lavagem. O material assim obtido era imediatamente encaminhado ao laboratório onde era filtrado e centrifugado para separarem-se as células. Estas eram ressuspensas para contagem total e diferencial, considerando-se particularmente linfócitos, macrófagos e neutrófilos.

- Cintilografia com Gálio-67

A técnica consistia na injeção intravenosa de 50 μ Ci/kg de Gálio-67 e leitura após 48 horas. O teste era considerado positivo quando havia maior acúmulo de Gálio-67 no parênquima pulmonar do que em outros locais.

- Teste de Kveim

Técnica: injeção intradérmica de 0,2 ml de solução salina contendo extrato oriundo de tecido humano sarcóide (baço ou gânglio); entre a injeção e a biópsia de pele na região testada (pápula reacional) decorrem três a seis semanas. Resultado: havendo formação de reação granulomatosa sarcóide, ou pelo menos de uma infiltração linfo-histiocitária local, o teste é considerado positivo.

4.7 - TRATAMENTO

Na presente série a corticoterapia não foi indicada para os pacientes do tipo radiológico I, com doença de baixa atividade, assintomáticos e sem lesões extratorácicas. Excetuando essas condições (e mais três casos do tipo radiológico II que apresentaram doença estável), todos receberam inicialmente, como regra, 40 mg de prednisona/dia, em dose única matinal.

Após 2 meses, reduzia-se para 30 mg/dia ou para 20 mg/dia, conforme os resultados e a tolerância: ao final do quarto mês, para 20 mg/dia ou menos. A dose de manutenção ficava entre 10 e 20 mg/dia, sendo mantida durante 12 a 24 meses. Na última etapa do tratamento usava-se o medicamento em dias alternados. Os casos que ultrapassavam 24 meses de tratamento sem melhora significativa eram considerados crônicos, permanecendo com dose de manutenção mínima ou apenas com medicação sintomática.

Em casos de doença aguda (eritema nodoso, poliartralgias, irite, adenopatias hilares) em que não se considerava indicada a corticoterapia, eram usados antiinflamatórios não esteróides.

Os pacientes que receberam prednisona em dose superior a 20 mg/dia, por período superior a dois meses, fizeram quimioprevenção antituberculosa com hidrazida na dose máxima de 300 mg/dia (5 a 10 mg/kg/dia), independente do resultado do teste tuberculínico, devido à tendência de a sarcoidose atenuar a reação e ao elevado risco anual de infecção tuberculosa em nosso meio (Siltzbach, 1967; Edwards et al., 1974; Bol. CNCT, 1988).

4.8 - EVOLUÇÃO

Os pacientes tratados com corticoterapia foram acompanhados com controles clínicos, radiológicos e laboratoriais a intervalos regulares (1º, 3º, 6º, 9º, 12º, 18º e 24º mês). Aqueles que não necessitaram de tratamento fizeram controle inicial no 3º mês e, posteriormente, a cada seis meses. Três possibilidades foram consideradas na avaliação da evolução: favorável, desfavorável e ignorada.

- Favorável - casos com melhora clínica e radiológica antes dos dois anos de evolução (com ou sem tratamento).

- Desfavorável - aqueles que, num prazo de dois anos, mantiveram-se inalterados ou evoluíram (com ou sem tratamento).

- Ignorado - aqueles em que se perdeu o contato após o diagnóstico.

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste estatístico qui-quadrado ao nível de significância de 0,05, pois este é o melhor tratamento para verificar-se associação entre variáveis qualitativas. Isto nos casos em que eram satisfeitas as condições básicas de utilização do mesmo (frequências esperadas superiores a 5 em pelo menos 75% das caselas e os valores da variável mutuamente excludentes). No texto muitas vezes será feita referência a "p", o nível mínimo de significância do teste, que será significativo sempre que for inferior a 0,05. Nos casos em que não foi possível utilizar-se o teste qui-quadrado foi feita uma análise descritiva dos dados.

5. RESULTADOS

Estes resultados foram obtidos pela análise dos 138 casos de sarcoidose que fazem parte desta série. A Tabela 5 e a Figura 7 demonstram os dados de identificação da amostra estudada.

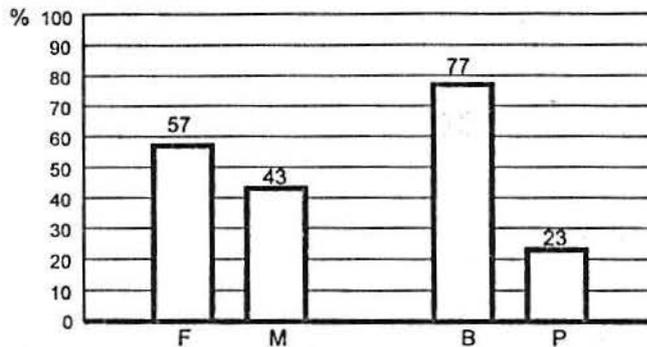


FIGURA 7. Sarcoidose (estudo de 138 casos): distribuição de sexo (M=masculino, F=feminino) e cor (B=branca, P=preta).

5.1 DADOS CLÍNICOS

TABELA 5. Sarcoidose (estudo de 138 casos): distribuição das idades

IDADE (anos)	CASOS	
	Nº	%
< 20	20	14,5
20 - 40	93	67,4
> 40	25	18,1
TOTAL	138	100,0

- **Idade:** A média foi 31 anos e o desvio padrão foi 13.
- **Sexo:** 79 casos (57%) eram do sexo feminino e 59 casos (43%) eram do sexo masculino. Através do teste qui-quadrado constatou-se que a diferença não foi significativa ($P = 0,0887$).
- **Cor:** 106 (77%) brancos e 32 (23%) pretos.

Na tabela a seguir, mostra-se a freqüência do envolvimento dos vários locais nos pacientes deste estudo.

TABELA 6 -Sarcoidose (estudo de 138 casos): freqüência do envolvimento dos principais locais.

Locais Comprometidos	Presente estudo (%)
Intratorácico	98,5
Linfonodos periféricos	30,5
Olhos	18,8
Baço	9,5
Pele	7,9
Eritema nodoso	6,5
Fígado	5,0
Parótida	1,5
Ossos	1,5

Observou-se tosse em 39%, dispnéia em 30%, febre em 23% e expectoração 7,2%.

Ao exame físico: estertores crepitantes em 8%, hipocratismo digital em 4% e cianose em 2% dos pacientes.

- Tempo de sintomas

O tempo de sintomas, antes do diagnóstico, foi inferior a 2 anos em 80 casos (79,2% de 101 casos sintomáticos).

- Tabagismo: o hábito de fumar foi observado em 12% dos casos.

5.2 - ACHADOS RADIOLÓGICOS

Encontraram-se alterações ao radiograma de tórax em 136 casos (98,5%). Somente 2 casos (1,5%) não apresentaram alterações radiológicas por ocasião do diagnóstico da doença.

Os casos foram classificados segundo o tipo radiológico em 0, I, II e III e estão distribuídos conforme a Figura 8.

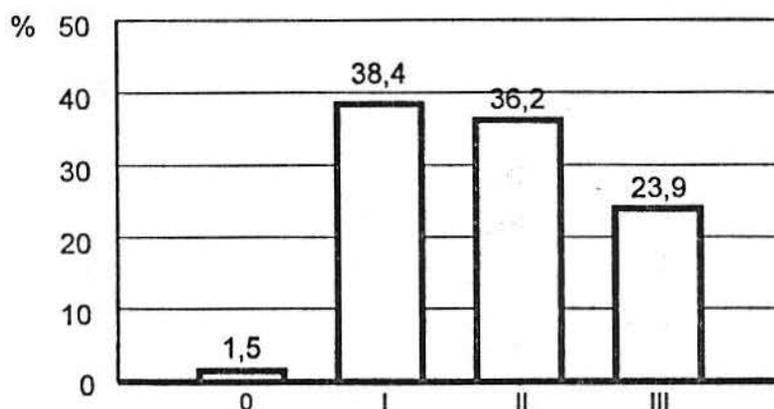


FIGURA 8 - Sarcoidose (estudo de 138 casos): distribuição dos tipos radiológicos.

Na tabela seguinte confronta-se a apresentação radiológica com a presença ou não de sintomas.

TABELA 7 - Sarcoidose (estudo de 138 casos): associação entre tipo radiológico e presença de sintomas.

Tipo Radiológico	Sintomas			
	Presença		Ausência	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
0	1	1,0	1	2,7
I	35	34,7	18	48,6
II	39	38,6	11	29,7
III	26	25,7	7	19,0
Total	101	100,0	37	100,0

Através do teste qui-quadrado observou-se que não houve relação entre tipo radiológico e a presença ou não de sintomas ($p = 0,2584$).

A distribuição dos 138 casos, considerando o comprometimento das cadeias ganglionares e o tipo de lesão parenquimatosa está apresentada nas Tabelas 8 e 9.

TABELA 8 - Sarcoidose (estudo de 138 casos): cadeias ganglionares comprometidas nos tipos radiológicos I e II.

Cadeias ganglionares	Nº Casos
a + c + d	23
c + d	21
c	20
a + c	8
d	8
a + b + c + d	7
a + d	7
a + b + c	4
a	4
b + c + d	1
Total	103

a = paratraqueal direita

c = mediastinal anterior esquerda

b = subcarinal

d = hilar bilateral

TABELA 9 - Sarcoidose (estudo de 138 casos): lesões parenquimatosas nos tipos radiológicos II e III.

Lesões parenquimatosas	Nº Casos
b	15
e	14
a	11
b + e	10
a + b	9
a + e	7
f	3
a + b + e	3
d + e	2
a + b + d	1
a + b + c + e	1
a + c + d	1
a + d + e	1
a + c	1
c + d	1
d	1
c	1
g	1
Total	83

a = reticularidade

c = faveolamento

e = infiltr. pulm. difusa (sem especificação)

f = opacidades

b = micronodularidade

d = fibrose acentuada

g = nódulo do parênquima

Para a execução do teste qui-quadrado nas tabelas onde os casos não eram mutuamente excludentes, procedeu-se sempre a uma dicotomização conveniente das variáveis. Assim sendo, na Tabela 8 primeiro agruparam-se todos os indivíduos com gânglio paratraqueal direito e confrontou-se tal grupo com o dos indivíduos sem esta característica. A seguir fez-se um novo reagrupamento com todos os indivíduos com gânglios subcarinais e confrontou-se este grupo com o dos indivíduos sem tal característica. Este procedimento repetiu-se inúmeras vezes.

Nos tipos radiológicos I e II devem ser consideradas as seguintes observações, obtidas através do teste qui-quadrado:

- há equivalência percentual entre os que apresentaram gânglios paratraqueais direitos (53/103 casos) e aqueles que não os apresentaram (50/103 casos) ($p = 0,7675$);
- há predominância daqueles que não apresentaram gânglios subcarinais (91/103 casos) ($p = 0,0000$);
- há predominância daqueles que apresentaram gânglios mediastinais anteriores esquerdos (84/103 casos) ($p = 0,0000$);
- há predominância daqueles que apresentaram gânglios hilares bilaterais (67/103 casos) ($p = 0,0043$).

Nos tipos radiológicos II e III, observou-se que:

- há equivalência entre os percentuais dos que apresentaram reticularidade (35/83 casos) e os que não apresentaram (48/83 casos) ($p = 0,1536$);
- há equivalência entre os percentuais daqueles que tinham micronodularidade (39/83 casos) e os que não tinham (44/83 casos) ($p = 0,5831$);
- há predominância daqueles que não tinham faveolamento (78/83 casos) ($p = 0,0000$);
- há predominância daqueles que não tinham fibrose acentuada (76/83 casos) ($p = 0,0000$);
- há equivalência entre os percentuais daqueles que tinham infiltração pulmonar difusa sem especificação (38/83 casos) e os que não tinham (45/83 casos) ($p = 0,4423$).

Confronta-se a seguir o tempo de evolução da doença, caracterizado pela classificação clínica (subaguda e crônica), com o tipo radiológico.

TABELA 10 - Sarcoidose: tipo radiológico x classificação clínica (101 casos).

Tipo Radiológico	Classificação clínica			
	Subaguda		Crônica	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
0	1	1,3	0	0,0
I	30	37,5	4	19,0
II	28	35,0	12	57,2
III	21	26,2	5	23,8
Total	80	100,0	21	100,0

Aplicando-se o teste qui-quadrado não se constatou significância na relação entre tipo radiológico e classificação clínica para esta amostra ($p = 0,2569$).

5.3 - LOCAIS QUE PODEM E/OU CUSTUMAM ESTAR COMPROMETIDOS NA SARCOIDOSE

5.3.1 - Olho - Dos 112 casos examinados, do ponto de vista oftalmológico, 21 (18,8%) apresentaram alterações diversas: 12 casos de uveítes (posterior e anterior) e 9 casos com outras alterações, excluindo uveítes.

TABELA 11 - Tipo radiológico x uveítes.

Tipo Radiológico	Uveíte posterior		Uveíte anterior	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
0	0	0,0	1	25
I	1	12,5	0	0
II	3	37,5	3	75
III	4	50,0	0	0
Total	8	100,0	4	100

Realizou-se **angiografia ocular com fluoresceína (AOF)** em 46 pacientes da série, com os resultados assim distribuídos:

- 16 casos anormais; destes, 10 eram assintomáticos e tinham exame oftalmológico normal, três tinham sintomas e uveíte posterior, um era sintomático e tinha uveíte anterior, e dois tinham sintomas mas não tinham alterações ao exame oftalmológico;
- 30 casos tinham AOF normal; dos quais um era sintomático e tinha exame oftalmológico anormal (uveíte posterior).

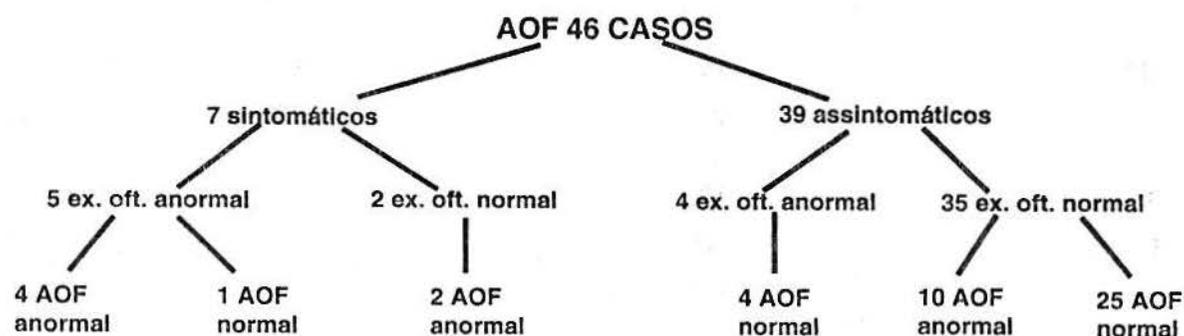


FIGURA 9 - Associação entre alterações angiográficas, sintomas oculares e achados do exame oftalmológico.

5.3.2 - Pele e outros locais (vide Tabela 6)

5.4 - RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS E TESTES CUTÂNEOS

Na Tabela 12 observam-se os resultados das alterações do metabolismo do cálcio (hipercalcemia e hipercalciúria), proteínograma (hipergamaglobulinemia), teste tuberculínico (negativo) e dinitroclorobenzeno (negativo).

TABELA 12 - Resultados de exames laboratoriais e testes cutâneos

Exames/testes resultado/procurado	Nº Casos testados	Resultado obtido	
		Nº casos	%
Hipercalcemia	128	3	2,3
Hipercalciúria	115	16	13,9
Hipergamaglobulinemia	117	35	29,9
Teste tuberculínico não reator	129	117	91,0
Dinitroclorobenzeno(DNCB) negativo	27	23	85,2

5.5 - LOCAIS DE BIÓPSIA E RESULTADO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

Foram realizados 150 biópsias nos 138 casos estudados. Na tabela abaixo está especificado o local e o número de biópsias realizadas em cada local bem como a percentagem destas sobre o total de pacientes. Todas as biópsias foram positivas (critério de entrada).

TABELA 13 - Locais de biópsia demonstrando granuloma sem necrose em 138 pacientes.

Locais de biópsia	Resultado positivo	
	nº biópsias	% sobre total de pacientes
Gânglios:		
- ângulo venoso	65	47,1
- mediastino	24	17,4
Pulmões:		
- toracotomia mínima	31	22,5
- fibrobroncoscopia	9	6,5
Outros locais (detectados ao exame clínico):		
- gânglios superficiais, pele, parótida	21	15,2
Total de biópsias	150*	-

(*) O total de biópsias supera o tamanho amostral, pois em alguns pacientes foi realizada biópsia em mais de um local.

5.6 - TESTES COMPLEMENTARES E/OU PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA.

Testes de função pulmonar

Em 97 pacientes realizou-se espirometria. Na tabela 14 agrupam-se os resultados das provas de função pulmonar. Na Tabela 15 associa-se o resultado da capacidade vital com o tipo radiológico. E, finalmente, na Tabela 16 associa-se padrão obstrutivo com tipo radiológico.

TABELA 14 - Resultados dos testes de função pulmonar.

Testes de Função Pulmonar	Nº Casos Testados	Resultados alterados	
		Nº casos	%
ESPIROMETRIA			
Capacidade vital diminuída	97	27	27,8
Padrão obstrutivo	97	34	35,1
GASOMETRIA ARTERIAL (em repouso, sem O ₂)			
PaO ₂ abaixo de 60 mmHg	46	7	15,2
DIFUSÃO do CO reduzida	14	4	28,6

TABELA 15 - Resultados de 97 pacientes: capacidade vital x tipo radiológico

Tipo Radiológico	Capacidade Vital				Total
	Normal (*)		Anormal		
	Nº Casos	%	Nº Casos	%	
0	1	1,4	0	0,0	1
I	34	48,6	1	3,7	35
II	24	34,3	9	33,3	33
III	11	15,7	17	63,0	28
Total	70	100,0	27	100,0	97

(*) acima de 80% do previsto

TABELA 16 - Resultados de 97 pacientes: padrão obstrutivo x tipo radiológico.

Tipo Radiológico	Padrao obstrutivo				Total
	Ausente		Presente		
	Nº Casos	%	Nº Casos	%	
0	1	1,6	0	0,0	1
I	28	44,5	7	20,6	35
II	20	31,7	13	38,2	33
III	14	22,2	14	41,2	28
Total	63	100,0	34	100,0	97

A análise estatística através do teste qui-quadrado das tabelas acima permite fazer as seguintes observações:

- no tipo radiológico I predomina a capacidade vital normal ($p = 0,0000$);
- no tipo III predomina capacidade vital anormal ($p = 0,0000$);
- não há relação entre tipo radiológico e padrão obstrutivo ($p = 0,0704$);
- há predominância de indivíduos com capacidade vital normal ($p = 0,0000$);
- a maioria não apresenta obstrução brônquica ($p = 0,0032$);
- a maioria dos casos apresenta PaO_2 acima de 60 mmHg ($p = 0,0000$);
- o resultado do teste de difusão foi normal na maioria testada ($p = 0,1089$).

Eletrocardiograma - O ECG foi realizado em 58 casos, assim distribuídos:

- normais: 47 casos
- alterações não-atribuíveis à sarcoidose: 10 casos
- alterações atribuíveis à sarcoidose: 1

Ecocardiografia - três pacientes da série realizaram ecocardiografia por suspeita de envolvimento cardíaco e/ou pericárdico. Somente em um caso foi confirmada a presença de derrame pericárdico e provável comprometimento do miocárdio.

Ecografia abdominal - em três pacientes a ecografia confirmou a presença de hepatoesplenomegalia.

Lavado broncoalveolar - O LBA foi realizado em 29 casos, sendo que 4 (14%) apresentaram linfócitos em proporção igual ou acima de 28%: 2 do tipo radiológico I e 2 do tipo radiológico II. Nos outros 25 casos (86%) a taxa de linfócitos foi inferior a 28%.

Cintilografia com Gálio-67 - Dezessete pacientes foram examinados; desses, 8 (47%) apresentaram hipercaptação do radioisótopo nos pulmões, assim distribuídos conforme o tipo radiológico: tipo I = 2 casos; tipo II = 2 casos; tipo III = 4 casos.

Teste de Kveim - O teste foi realizado em 18 casos de sarcoidose já confirmada por biópsia de outros locais ou por dados clínicos e radiológicos sugestivos.

A tabela a seguir mostra a associação entre o resultado do teste de Kveim e o tipo radiológico. Em dois casos (11,2%), o teste foi negativo e ambos pertenciam ao tipo radiológico III.

TABELA 17 - Teste de Kveim em 18 pacientes x tipo radiológico.

Tipo Radiológico	Nº Pacientes	Teste de Kveim	
		Positivo	Negativo
0	1	1 (100%)	0 (0%)
I	3	3 (100%)	0 (0%)
II	6	6 (100%)	0 (0%)
III	8	6 (75%)	2 (25%)
Total	18	16 (89%)	2 (11%)

5.7 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

Não foi possível fazer o seguimento de 58 pacientes: 25 tipo I, 21 tipo II e 12 tipo III, pois na sua maioria eram casos antigos, de antes de 1979, tendo-se dificuldade em resgatá-los. Os casos acompanhados estão distribuídos na Tabela 18.

TABELA 18 - Seguimento de 80 pacientes com sarcoidose (80/138 casos).

Tipo Radiológico	Corticoterapia		Não tratados		Total
	C/melhora clínico-radiol.	Sem melhora	C/melhora clínico-radiol.	Sem melhora	
0	1	1	0	0	2
I	5	4	17	2	28
II	18	8	2	1	29
III	15	6	0	0	21
Total	39	19	19	3	80

Através do teste χ^2 fez-se o estudo comparativo do grupo de pacientes tratado e não tratado apenas no tipo radiológico I, pois era o único que satisfazia as premissas básicas para utilização de tal teste. Obteve-se $p = 0,0410$, ou seja, no tipo I o grupo tratado com corticoterapia apresenta menor índice de melhora em relação ao grupo não tratado.

Dos 58 casos que fizeram corticoterapia 39 apresentaram melhora clínico-radiológica (67%).

A Tabela 19 mostra a evolução da doença (favorável e desfavorável) associada com tipo radiológico.

TABELA 19 - Evolução de 80 pacientes com sarcoidose x tipo radiológico

Tipo Radiológico	Evolução		Total
	Favorável	Desfavorável	
0	1	1	2
I	22	6	28
II	20	9(*)	29
III	15	6	21
Total	58	22	80

(*) Neste grupo está incluído um paciente que foi ao óbito.

Através do teste χ^2 , observou-se que não houve diferença na evolução dos pacientes (favorável e desfavorável) conforme o tipo radiológico $p = 0,7484$.

6. DISCUSSÃO

Este trabalho reuniu 138 casos de sarcoidose com características que serão discutidas a seguir. Os dados obtidos neste grupo de pacientes serão comparados, com a grande série multicêntrica de 3.676 casos apresentados na 7ª Conferência Internacional (Siltzbach et al., 1976), uma vez satisfeitas as condições básicas para aplicação do teste estatístico qui-quadrado.

Neste estudo comparativo, deve ser considerada a possibilidade de ter ocorrido diferentes níveis de exigência e alguma desuniformidade nos critérios usados pelos vários autores. Nesse sentido, questões devem ser formuladas: (1) será que todos os pacientes da mesma série foram examinados pelo mesmo investigador ou, pelo menos, com critérios semelhantes ? (2) a investigação radiológica foi realizada com rigor uniforme ? e (3) a avaliação ocular foi sempre realizada por oftalmologista ?

Inúmeras outras questões poderiam ser levantadas quanto à validade de um estudo de casos como o presente. Mas, como a autora acredita na importância desta observação para a prática médica, a partir de dados oriundos da assistência prestada individual e conjuntamente aos seus pacientes, procura ressaltar os que são mais relevantes, de acordo com os objetivos deste trabalho.

Dados epidemiológicos

A prevalência da sarcoidose no Brasil não foi determinada adequadamente devido às características próprias da doença - freqüentemente assintomática e por vezes de difícil diagnóstico diferencial - e à falta de notificação. Bethlem reuniu dados que permitem estimar a prevalência da doença no Brasil, acima de 0,22/100.000 habitantes (Bethlem, 1978).

Nosso estudo não se propôs a determinar dados epidemiológicos da doença, devido às características de seleção dos casos.

6.1 - DADOS CLÍNICOS

Idade - A média das idades da série foi de 31 anos, concordando com dados da literatura que afirmam ser a sarcoidose uma doença de adultos jovens. Em 67,4% da série a faixa etária foi de 20 a 40 anos de idade, e em 82,1% a faixa etária foi inferior a 40 anos. No estudo multicêntrico de 3.676 casos, 2504 (68%) tinham menos de 40 anos de idade, o que evidenciou, no estudo comparativo destas duas séries, uma diferença percentual de 14,1%. Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0001$) quando se comparou através do teste qui-quadrado a presente série com o estudo multicêntrico de 3.676 casos. Portanto, a presente série é formada por um grupo mais jovem que a da literatura.

Sexo - Em 57% da série estudada, os pacientes eram do sexo feminino. No estudo multicêntrico a proporção de mulheres era de 2.082/3.676 casos (57%) (Siltzbach et al., 1976). A diferença entre essas proporções não se mostrou significativa ($p = 0,8917$). DeRemee afirma ser a sarcoidose mais sintomática nas mulheres, o que poderia explicar o maior número de diagnósticos (DeRemee, 1990).

Cor - Na presente série 77% pertenciam à cor branca e 23% à cor preta. No estudo multicêntrico de 3.676 casos, 79% pertenciam à cor branca. Somente em Nova Iorque e Los Angeles houve uma maioria de pretos; a série de Tóquio, evidentemente, constituiu-se apenas de japoneses (Siltzbach et al., 1976). A população do Rio Grande do Sul (IBGE, 1980) era de 7.750.000 habitantes; 87% brancos, 4% pretos e 9% de outras raças. Corrigida só para brancos e pretos ficaram distribuídos: 6.735.138 (95,5%) brancos e 317.362 (4,5%) pretos). Comparando-se esses dados com os da presente série através do teste χ^2 , obteve-se $p = 0,0000$, isto é, foi significativa a presença de pretos com sarcoidose na população negra do Rio Grande do Sul.

Sintomas - Os sintomas locais na sarcoidose costumam ser causados por interferência mecânica na função do órgão comprometido, ou

seja, precisa haver suficiente envolvimento ou localização estratégica das lesões para que haja expressão clínica da doença. Vinte a 30% dos pacientes com sarcoidose apresentam sintomas de natureza sistêmica (Katz, 1983). No presente estudo, 101 pacientes (73%) eram sintomáticos (incluindo sintomas torácicos e extratorácicos).

TABELA 20 - Percentual do envolvimento de vários locais na sarcoidose.

Locais comprometidos	James & Jones Williams (1985)	Scadding & Mitchell (1985)	Siltzbach et al. (1976)	Presente estudo
	(818)*	(275)*	(3676)*	(138)*
Intratorácico	86,0	98,0	92,0	98,5
Linfonodos perif.	27,0	31,0	22,0	30,5
Olhos	27,0	14,0	14,7	18,8
Baço	12,0	12,0	6,3	9,5
Pele	25,0	7,0	8,8	7,9
Eritema nodoso	31,0	14,0	17,4	6,5
Fígado	10,0	1,5	-	5,0
Parótida	6,0	2,0	4,4	1,5
Ossos	3,0	4,0	3,0	1,5

* total de pacientes observados

Comprometimento intratorácico

Conforme a Tabela 20, pode-se observar que o percentual de envolvimento intratorácico nas séries em comparação foi sempre superior a 85%. No presente estudo houve alterações intratorácicas com maior frequência que no estudo multicêntrico ($p = 0,0001$), provavelmente em decorrência do fato de que os pacientes eram triados a partir de um ambulatório de pneumologia.

Linfonodos periféricos - O comprometimento de linfonodos periféricos, de linfonodos hilares e do baço ocorre com suficiente frequência para demarcar a sarcoidose como uma doença linfoproliferativa. Os linfonodos periféricos aumentados são mais encontrados em negros do que em brancos, ocorrendo em 3/4 das séries norte-americanas, que incluem muitos pacientes pretos; em brancos ocorrem em 22% das grandes séries internacionais (Siltzbach et al., 1976). Os linfonodos cervicais e os escalênicos costumam ser mais envolvidos e sua biópsia pode confirmar o diagnóstico. Outros comumente afetados são os axilares, os inguinais e os epitrocleanos. A presença de linfonodos periféricos na série estudada foi de 30,5%. Sendo comparada ao estudo multicêntrico obteve-se $p = 0,0196$; portanto, a presença de linfonodos periféricos na presente série foi superior à da série de referência.

Olhos - As uveítes, costumam ocorrer em 1/4 dos pacientes com sarcoidose e, se negligenciadas, podem levar à cegueira. Qualquer porção do olho pode estar afetada, mas o trato uveal, íris, corpo ciliar e coróide são mais atingidos (Siltzbach et al., 1976). A frequência de envolvimento ocular na série em estudo foi de 18,8%, nas séries de James e de Scadding, foi de, respectivamente, 27 e 14% (vide Tabela 20). No estudo multicêntrico, o envolvimento ocular foi de 14,7%, o que comparado ao presente estudo mostrou $p = 0,2151$, ou seja, não houve diferença entre os resultados das duas séries.

Baço - O baço, de maneira semelhante aos pulmões, frequentemente contém lesões granulomatosas, ainda que o volume do órgão mantenha-se normal e não haja sintomas. Existe uma freqüente associação entre adenopatias periféricas e esplenomegalia. O aumento do baço esteve presente em 9,5% da série em estudo, e em 12 das séries de James e Scadding. No estudo multicêntrico, esteve presente em 6,3%, o que, comparado com a presente série, não mostrou diferença significativa ($p = 0,1014$).

Pele - O envolvimento da pele pode ser transitório ou perene. Ocorre em 1/4 dos pacientes com sarcoidose (James, 1984). Na presente série, houve comprometimento da pele em 7,9% dos casos, enquanto que nas séries de James e Scadding foi de 25 e 7% respectivamente (vide Tabela 20).

No estudo multicêntrico, observou-se este achado em 8,8%, que, comparado com a presente série, mostrou $p = 0,6765$, ou seja, não houve diferença significativa.

Eritema nodoso - Quanto à presença de eritema nodoso, observou-se uma variação maior na incidência, com as percentagens divergindo de série para série. Ocorreu em 31% da série de James e, em contrapartida, em apenas 6,5% da série em estudo. É relatado na literatura que o eritema nodoso ocorre mais freqüentemente em europeus do que em norte-americanos. Nos Estados Unidos, muitos estudos têm mostrado uma incidência inferior a 5%. Séries escandinavas, especialmente da Suécia, mostraram eritema nodoso em 67% das mulheres (Löfgren, 1953). Mulheres irlandesas residentes em Londres e porto-riquenhas vivendo em Nova Iorque têm alta incidência de eritema nodoso (Siltzbach, 1967). Esta condição é muito mais freqüente nas mulheres de cor branca (4:1), tendo seu pico entre 20 e 29 anos. Fatores genéticos parecem ser importantes, conforme mencionado anteriormente. No estudo multicêntrico, o eritema nodoso ocorreu em 17,4% dos casos, com uma predominância nas séries britânicas e relativa raridade na série de Tóquio (4%). Comparando-se o presente estudo com o estudo multicêntrico, obteve-se $p = 0,0012$, ou seja, a incidência de eritema nodoso na presente série é menor do que no estudo multicêntrico.

Fígado - A detecção do granuloma hepático por biópsia depende do estágio da doença, ocorrendo com freqüência mais alta, em torno de 90%, em sarcoidose sub-aguda e, com freqüência mais baixa, em torno de 60%, em sarcoidose crônica (Scadding & Mitchell, 1985). O comprometimento hepático na série em estudo, sem biópsia, foi de 5%, na de James foi de 10% e na de Scadding de 1,5%. No estudo multicêntrico, 198 casos tinham biópsia de fígado com confirmação histológica (Siltzbach et al., 1976). Neste estudo não foi referido o número total de biópsias hepáticas realizadas e sim somente o total de biópsias positivas. Portanto, não foi possível calcular o percentual positivo das mesmas, o que impediu a comparação estatística com a presente série.

Parótida - O aumento das glândulas parótidas ocorreu em 1,5% na série em estudo, enquanto que nas séries de James e Scadding foi,

respectivamente, 6 e 2%. Na série multicêntrica ocorreu em 4,4%, que comparado com o presente estudo mostrou não haver diferença ($p = 0,1291$).

Ossos - O envolvimento ósseo na sarcoidose é relativamente incomum e pode estar restrito àqueles pacientes portadores de doença fibrótica crônica generalizada. Os locais mais freqüentemente envolvidos são falanges, metacarpos, metatarsos e ossos nasais. Na maioria dos casos, estas alterações foram descobertas em pacientes com lesões crônicas de pele, de modo que os dermatologistas costumam detectá-las com mais freqüência (Siltzbach et al., 1976). Na presente série, o envolvimento ósseo ocorreu em 1,5%. Nas séries de James e Scadding ocorreu em 3 e 4%, respectivamente. No estudo multicêntrico ocorreu em 3%, que comparado com o presente estudo, mostrou resultados semelhantes ($p = 0,2918$).

Tempo de sintomas - O tempo de início dos sintomas é difícil de ser detectado, a menos que uma manifestação aguda, tipo eritema nodoso ou iridociclite, reflita o início do processo. Quando os sintomas respiratórios anunciam o início da doença, a descoberta de adenopatias hilares facilmente marca este período. Embora um radiograma de tórax de rotina alterado possa ser a primeira manifestação, isto não reflete necessariamente o seu início, a menos que se disponha de radiogramas prévios (Siltzbach et al., 1976). Na série em estudo, dos 101 pacientes sintomáticos, 80 (79%) apresentavam sintomas, antes do diagnóstico, por período inferior a dois anos, e 21 (21%) apresentavam sintomas por tempo superior a dois anos. Em 26,8% dos casos o diagnóstico foi feito por radiograma de tórax de rotina. No estudo multicêntrico, a apresentação inicial por radiograma de tórax de rotina ocorreu em 1.475 casos (40%), incluindo aí a série italiana em que 483 casos (77%) foram detectados por radiograma de tórax de rotina; isto provavelmente reflete um viés de seleção desta série. Sintomas respiratórios também representam uma importante forma de apresentação da doença, ocorrendo no estudo multicêntrico em 783 (21%) pacientes (Siltzbach et al., 1976).

O **curso** e o **prognóstico** da sarcoidose costumam estar relacionados com o seu modo de início: um início subagudo anuncia um curso autolimitado com resolução espontânea, enquanto que um início insidioso associa-se mais freqüentemente com evolução desfavorável (James & Jones Williams, 1985).

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Os casos foram distribuídos conforme o tipo radiológico (0, I, II e III) e confrontados com o modo de início e o comportamento da doença (subaguda e crônica). O grupo de pacientes com doença subaguda era 80/101 casos sintomáticos, distribuídos em 1,3% no tipo 0, 37,5% no tipo I, 35% no tipo II e 26,2% no tipo III. Sintomáticos com doença crônica eram 21/101 casos, distribuídos em 19% do tipo radiológico I, 57,2% do tipo radiológico II e 23,8% do tipo radiológico III.

A sarcoidose **subaguda** freqüentemente ocorre em pacientes com menos de 30 anos de idade, muitas vezes assintomáticos, sendo a doença descoberta em radiograma de rotina. O achado radiológico mais característico é a presença de adenomegalias. O início da doença pode ser demonstrado também pela presença de eritema nodoso, uveíte aguda, linfadenopatia periférica e parotidite. O prognóstico é bom e as lesões costumam regredir dentro de dois anos.

A sarcoidose **crônica** tem um início insidioso com manifestações que persistem além de dois anos. Geralmente os pacientes têm mais de 30 anos. O radiograma de tórax mostra infiltração pulmonar freqüentemente sem adenopatias hilares, que pode evoluir para fibrose. Podem persistir as linfadenopatias periféricas como um resíduo da fase subaguda. Outras alterações tipo placas, lúpus pérnio, uveíte crônica e ceratoconjuntivite sicca podem estar presentes. A remissão espontânea é infreqüente e o prognóstico costuma ser desfavorável (Katz, 1983).

6.2 - ACHADOS RADIOLÓGICOS

Não existe dado radiológico único nem combinação de dados que sejam patognomônicos de sarcoidose. Contudo, conforme visto anteriormente alguns achados são altamente sugestivos da doença (Rodan & Putman, 1983). As lesões mais comumente encontradas são as adenopatias mediastinopulmonares e as lesões parenquimatosas (principalmente padrões reticular, micronodular, acinar e fibrótico) (Fraser & Paré, 1979). Ocasionalmente ocorrem lesões nodulares e raramente são vistas lesões cavitárias (Kirks et al., 1973; Fraser & Paré, 1979).

Estudos comparativos morforradiológicos têm mostrado que alveolite e granuloma estão presentes no parênquima pulmonar de pessoas classificadas no tipo radiológico I, onde aparentemente os pulmões não apresentam alterações. (Mitchell & Scadding, 1974; Carrington et al., 1976). O tipo radiológico III é usualmente descoberto quando a doença é progressiva. Contudo não se pode afirmar que os tipos I e II precedam o tipo III (Mitchell & Scadding, 1974).

Classificação radiológica

Conforme referido em Métodos, utilizou-se a classificação proposta nas 7^a e 9^a Conferências Internacionais, que é uma classificação anatômica (tipos radiológicos 0, I, II e III). Os pacientes da presente série foram assim classificados no momento do diagnóstico.

Tipo radiológico

Nesta série, o radiograma de tórax estava alterado em 98,5% dos casos; o estudo multicêntrico de 3.676 casos apresentava 92% de comprometimento intratorácico. Enquanto 1,5% da série em estudo apresentava radiograma de tórax normal, o estudo multicêntrico apresentava 8% (Siltzbach et al., 1976). Outros dados da literatura referem em torno de 5-10% de casos com o tipo O (Dunbar, 1978). De Remeé, em sua série de 164 pacientes, encontrou somente 0,5% com esta apresentação radiológica (De Remeé, 1990). O achado de 1,5% do tipo O na série em estudo provavelmente se deva ao fato de que o Pavilhão Pereira Filho é um serviço especializado em Pneumologia, recebendo, na maioria das vezes, somente pacientes que tenham um radiograma de tórax alterado.

No presente estudo o tipo radiológico I ocorreu em 38,4% dos casos. No estudo multicêntrico 51% dos casos apresentavam-se com este tipo. Em 150 pacientes estudados por Kirks e Cols (1973) 65 (43%) tinham adenomegalias hilares. DeRemeé (1990) referiu 45% com o tipo I.

A autora encontrou 36,2% dos casos com o tipo radiológico II, enquanto que no estudo multicêntrico foi 29%. Katz (1983) encontrou 25-30%, e DeRemeé (1990) referiu somente 13%.

O tipo radiológico III ocorreu em 24% dos casos desta série e em 12% no estudo multicêntrico. Katz referiu 5-15% neste tipo.

O teste de associação entre as variáveis série e tipo radiológico mostrou-se significativa ($p = 0,0000$). A análise da tabela de contingência revela que há maior incidência dos tipos radiológicos 0 e I no estudo multicêntrico, enquanto que os tipos radiológicos II e III são mais freqüentes na série em estudo.

Associação tipo radiológico x sintomas

Em 35 dos 53 casos do tipo radiológico I foram detectados sintomas torácicos e extratorácicos (vide Tabela 7). Na série pessoal de DeRemee (1990) (ainda não publicada) o autor afirma ter encontrado somente um paciente com dispnéia em 75 casos do tipo radiológico I. Já Kirks (1973), em sua série de 150 pacientes, relatou 65 (43%) com aumento dos linfonodos intratorácicos, sendo metade destes sintomáticos.

Em 39 dos 50 casos do tipo radiológico II ocorreram sintomas torácicos e extratorácicos. DeRemee (1990) (série não publicada) encontrou 3 pacientes com dispnéia em 22 deste tipo radiológico.

Em 26 dos 33 casos do tipo radiológico III ocorreram sintomas torácicos e extratorácicos. DeRemee (1990) relatou 25/60 casos do tipo radiológico III com dispnéia. Muitos destes têm obstrução aérea no teste de função pulmonar.

DeRemee considerou a dispnéia e a tosse (sintomas principais em pneumologia) para classificar seus pacientes como sintomáticos ou não, o que não ocorreu na série em estudo onde outros sintomas foram valorizados, razão provável de termos maior número de sintomáticos. O autor observou que em sua série o tipo radiológico tem relevância na freqüência de sintomas como dispnéia e tosse.

Cadeias ganglionares

Tipos radiológicos I e II

Em 67/103 casos (65%) de comprometimento gangliolar ocorreu a presença de adenopatias hilares. Kirks, em 1973, relatou 90% de comprometimento destas cadeias ganglionares nos casos dos tipos radiológicos I e II

A bilateralidade dos linfonodos hilares é a marca característica da sarcoidose. Pode haver comprometimento simultâneo de outras cadeias ganglionares (paratraqueal direita, mediastinal anterior esquerda e subcarinal). A perda da aparência côncava da janela aortopulmonar no radiograma em posteroanterior (PA) é um aspecto indicativo de adenomegalias (Bein et al., 1978). Adenopatias hilares bilaterais associam-se mais freqüentemente a paratraqueais bilaterais do que a paratraqueais direitas. Na presente série, isto ocorreu em sete casos.

Os linfonodos paratraqueais quando aumentados, o são de maneira assimétrica. Adenopatias paratraqueais D, sem comprometimento aparente de outras cadeias, ocorreu em 4 casos da presente série. Segundo Kirks as adenopatias hilares unilaterais ocorreram em menos 5% dos casos, e adenopatias paratraqueais solitárias em menos de 3% (Dunbar, 1978; Kirks et al., 1973).

Atualmente a tomografia computadorizada pode ser de grande auxílio na descoberta de linfadenopatias. Estudos demonstram que linfonodos subcarinais, aortopulmonares, mediastinais anteriores e/ou mediastinais posteriores podem juntar-se às linfadenopatias características da sarcoidose. (Bein et al., 1978; Shabel et al., 1978).

A presença de ambas, adenopatia hilar bilateral e infiltração pulmonar difusa, costuma ocorrer em torno de 25-30% de todos os pacientes com sarcoidose. A evolução destas lesões pode seguir diferentes cursos temporais, ou seja, a infiltração pulmonar pode tornar-se radiologicamente detectável quando os linfonodos hilares estão regredindo ou a regressão dos

linfonodos pode ocorrer vários anos depois da ocorrência da infiltração pulmonar. As adenopatias mediastinais podem regredir assimetricamente. Não existem relatos do surgimento de adenopatias subseqüentemente ao envolvimento do parênquima pulmonar (Rodan & Putman, 1983).

Lesões parenquimatosas

A Tabela 9 de "Resultados" ilustra a presença de reticularidade em 35/83 e micronodularidade em 39/83 casos, sendo que reticulonodularidade ocorreu em 9 destes casos. A presença de infiltração pulmonar difusa sem especificação ocorreu em 38/83 casos.

Anormalidades no parênquima pulmonar são relatadas por Kirks e cols. (1973) em 63% de todos os pacientes com sarcoidose. Nesta série foram encontradas 60,1% dos casos com comprometimento do parênquima pulmonar. Muitos pacientes desenvolvem mais que um padrão de infiltração pulmonar. Usualmente a infiltração é difusa e regularmente distribuída através dos pulmões. Ocasionalmente não é simétrica durante as fases de progressão ou resolução. O padrão de reticulonodularidade é o mais comum, tendo sido encontrado em 80 dos 95 pacientes com infiltração pulmonar estudados por Kirks e cols. 1973). No entanto, reticularidade e nodularidade podem ocorrer separadamente, como observa-se na presente série.

6.3 - ALTERAÇÕES OCULARES

Na série em estudo, 18,8% tinham alterações oculares, sendo que 12 casos apresentaram uveítes e outros 9 alterações diversas. Na série de Iwata, 55 (78,6%) dos pacientes apresentaram envolvimento ocular. (Iwata et al., 1976). Já as séries de Siltzbach e de DeRemee mostraram, respectivamente, 15 e 25% de comprometimento ocular (Siltzbach et al., 1976; DeRemee, 1990). Na série de James, de 224 pacientes com sarcoidose, 27% tinham envolvimento ocular (James, 1985). Embora qualquer porção do olho possa estar comprometida, o trato uveal é freqüentemente o mais afetado na sarcoidose, correspondendo a aproximadamente 2-4% de todos os casos de uveíte diagnosticados (Fanburg et al., 1983).

Iwata e cols. (1976), em sua série de 70 casos, encontraram 37 casos de envolvimento ocular no tipo radiológico III. No presente estudo, foram obtidos 4 casos de uveíte posterior no tipo radiológico III e 3 casos de uveíte anterior no tipo radiológico II. Embora o número de casos de envolvimento ocular neste material esteja muito aquém do encontrado por Iwata, foi obtido, também, uma maior proporção de alterações nos tipos radiológicos II e III.

ANGIOGRAFIA OCULAR COM FLUORESCÉINA (AOF)

A AOF foi realizada em 46 casos da presente série, mostrando-se anormal em 16 destes, dos quais 10 não apresentavam sintomas e o exame oftalmológico era normal, demonstrando assim a importância da AOF na detecção precoce de alterações oculares. Este exame pode permitir a identificação de lesões oculares atribuíveis à sarcoidose, mesmo em pacientes assintomáticos. Pode ocorrer clinicamente uma periflebite com exsudação perivenosa ou em pingos de vela; a AOF demonstra impregnação ao longo de todo o curso da parede venosa. Quando ocorrem granulomas coróides existem vazamentos de fluoresceína das lesões para o espaço sub-retiniano adjacente (Corrêa Meyer et al., 1991).

6.4 - RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS E TESTES CUTÂNEOS

Hipercalcemia e hiper calciúria

Em 2,3% de 128 casos ocorreu hipercalcemia e 13,9% de 115 apresentaram hiper calciúria. No estudo multicêntrico a hipercalcemia foi observada em 200/1.760 casos (11%). A ocorrência de hipercalcemia no estudo multicêntrico é superior à encontrada na presente série (teste χ^2 , $p = 0,0015$) (Siltzbach et al., 1976). Na série de James, de 75 pacientes com sarcoidose, foram determinados, simultaneamente, os níveis sérico e urinário de cálcio, havendo anormalidade em 37 (49%) pacientes: estavam aumentados em ambos em 10 pacientes (13%), na urina em 27 pacientes (36%), e em nenhum paciente no sangue somente (James, 1985).

Hipergamaglobulinemia

A presença de hipergamaglobulinemia ocorreu em 29,9% de 117 pacientes. No estudo multicêntrico, 808/1.832 pacientes (44%) apresentaram hipergamaglobulinemia. A análise estatística (teste χ^2 , $p = 0,0027$) mostrou que houve diferença significativa entre as duas séries. James (1985) não encontrou diferença significativa no nível sérico das imunoglobulinas entre casos de doença aguda e crônica, nem tampouco achou correlação com outros fatores como: radiograma de tórax, teste de Kveim, hipersensibilidade retardada, calcemia nem com envolvimento extratorácico. Existem outros estudos que mostraram estarem as imunoglobulinas geralmente aumentadas na sarcoidose ativa, especialmente em pretos e mais freqüentemente em mulheres do que em homens (Siltzbach et al., 1976; Buckley & Trayer, 1972).

Teste tuberculínico

Em 129 testes realizados, 117 (91,0%) foram não reatores. No estudo multicêntrico de 3268 testes, 2.093 (64%) foram não reatores. A análise estatística (teste χ^2 $p = 0,0000$) demonstra que a diferença é significativa, ou seja, na presente série encontrou-se maior proporção de casos não reatores. Esta diferença pode ser atribuída ao uso de diferentes materiais antigênicos. Enquanto no Brasil a tuberculina utilizada tem uma concentração de duas unidades, o que equivale a uma diluição de 1:5000 de tuberculina bruta (velha), no estudo multicêntrico foram usados diferentes concentrações de derivado protéico purificado (PPD) e tuberculina velha (Carneiro & Romão, 1986). Por outro lado, do ponto de vista epidemiológico, a tuberculose no Brasil é mais prevalente do que nos países onde foi feito o estudo multicêntrico. Seria de se esperar, na presente série, uma maior proporção de testes tuberculínicos positivos, o que não ocorreu provavelmente devido ao material antigênico aqui utilizado.

O teste tuberculínico faz parte da investigação de rotina em qualquer doença pulmonar difusa. Isto não quer dizer que tuberculose seja causa freqüente de doença difusa. No entanto, devido ao fato de muitas destas condições serem tratadas com corticóides, torna-se importante conhecer

o estado tuberculínico na consideração do uso profilático de hidrazida em tal tratamento (DeRemee, 1990).

Dinitroclorobenzeno (DNCB)

Em 85,2% de 27 pacientes testados o resultado foi negativo. Este alto índice de negatividade só vem corroborar o achado de depressão da hipersensibilidade retardada, já demonstrado pelo teste tuberculínico.

6.5 - LOCAIS DE BIÓPSIA E RESULTADO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

A escolha do local de biópsia para o diagnóstico de sarcoidose depende de variáveis como morbidade, disponibilidade técnica e custos. No Serviço, preferiu-se até 1985 fazer biópsias ganglionares, somente introduzindo-se a técnica transbrônquica nos últimos anos; isto torna difícil fazer-se estudo comparativo com a literatura.

Foi realizado um total de 150 biópsias em 138 portadores de sarcoidose. Em alguns pacientes foi realizada biópsia em mais de um local. No estudo multicêntrico foram realizados 2.062/3676 casos, não se constituindo, portanto, a biópsia um critério obrigatório para estudo destes pacientes.

Neste trabalho um dos critérios de inclusão foi a presença de quadro anatomopatológico sugestivo de sarcoidose; portanto, seu rendimento não pode ser avaliado.

A tabela a seguir demonstra as vantagens e desvantagens dos locais de biópsia, segundo Sharma, 1989.

TABELA 21 - Locais de biópsia na sarcoidose: vantagens e desvantagens. (Sharma, 1989)

BIÓPSIA	SENSIBILIDADE	SELETIVIDADE	HOSPITALIZAÇÃO	CUSTO	MORBIDADE	MORTALIDADE
BTB	alta	alta	não	mod.	baixa	não
BPCA	alta	alta	sim	alto	mod.	baixa
Mediastino	alta	alta	sim	alto	mod.	baixa
BGE	mod.	mod.	sim	alto	mod.	não
Fígado	mod.	baixa	não	baixo	baixa	não
Pele	mod.	mod.	não	baixo	não	não
Músculo	mod.	mod.	não	aixo	não	não
Conjuntiva	mod.	mod.	não	baixo	não	não
Lacrimal	alta	alta	não	baixo	não	não
Glând.sal.	mod.	mod.	não	baixo	baixa	não
Baço	mod.	mod.	não	baixo	baixa	não

- * BTB - biópsia transbrônquica
 BPCA - biópsia pulmonar a céu aberto
 BGE - Biópsia de gânglio escalênico
 mod. - moderada

Como é demonstrado acima, a biópsia transbrônquica é certamente o procedimento de escolha por todas as vantagens já referidas. Foi realizada em apenas 6,5% de nossa série porque a casuística já estava quase completa quando da introdução da técnica no serviço.

Em 47,1% da série foi realizada biópsia de ângulo venoso. A maioria destas biópsias pertencem aos casos mais antigos do Pavilhão Pereira Filho, quando então esse era o procedimento de escolha, devido à uma baixa morbidade e mortalidade nula. O somatório das biópsias de ângulo venoso e mediastino foi de 64,5% na presente série. Na série multicêntrica, isto ocorreu em 960/2.062 biópsias (46,5%). Em 22,5% foi feita toracotomia mínima; estes casos pertenciam aos tipos radiológicos II e III. O somatório de toracotomia mínima e biópsia transbrônquica foi de 29%, enquanto na série multicêntrica foi de 284/2.062 (13,7%) dos casos. Em 17,4% foi feita mediastinoscopia, devido ao grande interesse dos cirurgiões neste setor, ocorrendo isto no período anterior à introdução das biópsias transbrônquicas.

Em 15,2% foram realizadas biópsias em locais suspeitos, superficiais, devido ao fácil acesso e alta positividade. A concomitância de

locais de biópsia se deveu, na sua maioria, a estes casos. Na série multicêntrica, houve 317/2.062 casos (15,3%) de biópsia nestes locais.

6.6 - TESTES COMPLEMENTARES E/OU PARA AVALIAR A ATIVIDADE DA DOENÇA

Testes de função pulmonar

No pulmão, a infiltração granulomatosa e a fibrose podem resultar em diminuição da complacência pulmonar, da capacidade de difusão e dos volumes pulmonares. Normalmente os fluxos não se alteram; no entanto, pode ocorrer redução da relação VEF1/CVF e aumento na resistência das vias aéreas. A evolução da doença leva a uma anormalidade significativa na relação V/Q, resultando no aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio. Em fase inicial, a PaO₂ pode estar normal em repouso, mas decresce com o exercício (Willians, 1983).

CAPACIDADE VITAL E OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA X TIPO RADIOLÓGICO

Dos 97 casos estudados através de espirometria, 27 (27,8%) apresentaram capacidade vital diminuída e 34 (35,1%) evidenciaram obstrução brônquica. A grande maioria dos casos de capacidade vital alterada estava distribuída nos tipos radiológicos II e III, concordando com Chibante e Cols, (1986) que afirmam serem os fenômenos restritivos manifestações que ocorrem em fases mais tardias da doença. De 7 pacientes com obstrução brônquica do tipo radiológico I, um era portador de asma brônquica e outro apresentava concomitantemente diminuição da capacidade vital. Portanto, 5 apresentavam obstrução brônquica sem nenhuma outra anormalidade.

Miller e cols. estudaram os testes de função pulmonar em 25 pacientes com sarcoidose no estágio I e 19 no estágio II (classificação de Siltzbach). Todos os testes foram normais no estágio I, exceto a difusão do

CO. Já nos pacientes pertencentes ao estágio II, em 12/19 (63%) a capacidade vital encontrava-se alterada (Miller et al., 1976). Levinson e colaboradores relataram 16/18 do estágio II e 2/18 do estágio III com capacidade vital diminuída (Levinson et al., 1977).

Colp e cols. (1976) realizaram um estudo em 120 pacientes com seguimento de 6 meses da função pulmonar, incluindo difusão do CO. Baseados na função pulmonar inicial destes pacientes, o estudo foi dividido em grupos de leve e severa alteração, isto é, capacidade vital e difusão do CO maior ou menor do que 65% do previsto. A avaliação radiológica demonstrou lesões no parênquima no grupo de pior função pulmonar, contudo foi observado também um bom número de casos nos tipos radiológicos II e III com boa função pulmonar. Quanto à obstrução brônquica, Colp e cols. dividiram os pacientes em dois grupos: os tratados e os não tratados com corticosteroide, sendo que alguns casos não tratados inicialmente foram incluídos posteriormente no grupo dos tratados. Dos 78 casos não tratados, 21 tinham obstrução brônquica e durante o seguimento destes houve piora da mesma em 7 pacientes, dos quais 3 eram fumantes, e melhora em 5 (3 fumantes). No grupo dos tratados havia obstrução brônquica em 22/62 casos, com piora em 4 (3 fumantes) e melhora em 10 (todos não fumantes). Os números não foram analisados estatisticamente, mas Colp e cols. arriscaram concluir que a obstrução brônquica melhora com corticóide menos naqueles pacientes que eram fumantes (Colp et al., 1976).

Na Tabela 14 estão apresentados os resultados obtidos nas provas de função pulmonar (espirometria, gasometria arterial e difusão do CO). É conhecido que na sarcoidose pode ocorrer redução dos volumes pulmonares quando o radiograma de tórax mostrar uma anormalidade pulmonar difusa. Porém, esta pode estar presente na ausência de alteração radiológica acentuada. O envolvimento intersticial dos pulmões na sarcoidose é mais comumente refletido pela redução da capacidade de difusão. (Kanagani et al., 1961). Em cinco séries diferentes, onde foi comparada a capacidade vital e a capacidade de difusão do CO, em portadores de sarcoidose, ficou claro que a capacidade vital estava reduzida, mas muito mais reduzida estava a capacidade de difusão. (Boushy et al., 1965; Emergil et al., 1969; Lewis et al.,

1965; Sharma et al., 1966b; Young et al., 1968). Quanto à obstrução brônquica, sabe-se que existe um freqüente comprometimento na sarcoidose. Coates e Conroe, em 1951, relataram obstrução brônquica na sarcoidose e a atribuíram ao envolvimento patológico das vias aéreas (Coates & Conroe, 1951). Snider e Doctor, em 1964, relataram aumento na resistência das vias aéreas em 6 de 21 pacientes com sarcoidose, sendo que todos tinham envolvimento do parênquima. Já Sharma e cols. (1966) relataram aumento da resistência das vias aéreas em 5/18 pacientes com sarcoidose no tipo radiológico I. Estes pacientes eram assintomáticos.

Em um estudo realizado por Svanborg em 1961, a PO₂ arterial encontrava-se em torno de 70 mm Hg tanto em repouso quanto em exercício, até mesmo em pacientes com extensa fibrose intersticial. Neste estudo foi comparada a PO₂ arterial de pacientes nos tipos I, II e III da sarcoidose, onde concluíram que a hipoxemia é encontrada somente em doença pulmonar avançada (Svanborg, 1961). Esta observação concorda com a presente série (Tabela 14).

Eletrocardiograma

Em 47/58 casos o ECG foi normal. Dentre os demais 11 casos em apenas um havia alterações possivelmente atribuíveis à sarcoidose, o que invalida qualquer tentativa de comparação com os dados da literatura.

O diagnóstico de sarcoidose miocárdica deve ser incluído no diagnóstico diferencial em todos os casos de bloqueio cardíaco súbito sem causa aparente. Recomenda-se, quando houver suspeita de sarcoidose cardíaca fazer eletrocardiografia dinâmica (HOLTER), ecocardiograma e ECG de esforço (Seaton et al., 1989). Se o diagnóstico ocorrer durante a vida, o paciente deve ser submetido a tratamento com corticóide, embora a resposta seja freqüentemente desapontadora.

Ecocardiografia

Na presente série houve somente 1 caso de derrame pericárdico, confirmado por ecocardiografia, provavelmente secundário à sarcoidose. Era um homem de 57 anos, com diagnóstico confirmado por biópsia de gânglio mediastinal e teste de Kveim positivo, pertencente ao tipo radiológico II e que ao longo do curso da doença desenvolveu derrame pericárdico, controlado por corticoterapia.

Shiff e cols. (1969) descreveram um caso de uma paciente negra, de 31 anos, com sarcoidose sistêmica, que foi submetida a toracotomia e pericardiectomia parcial, para diagnóstico e tratamento de derrame pericárdico recorrente. O estudo histológico do pericárdio e do pulmão revelou lesões típicas, não caseosas, de sarcoidose. A cultura destes materiais foi negativa para *M. tuberculosis* e fungos. Naquela ocasião o estudo ecocardiográfico não era ainda realizado.

Doença sintomática pericárdica em sarcoidose é rara e usualmente é acompanhada de sarcoidose miocárdica. (Roberts et al., 1977; Kinney et al., 1979). Derrame pericárdico recorrente é infreqüente, embora com o uso do ecocardiograma este possa ser revelado mais freqüentemente (Katz, 1983).

A cintilografia do coração com tálio-201 pode ser útil na detecção de sarcoidose miocárdica subclínica, contudo seu papel e sua praticabilidade ainda não estão bem definidos (Katz, 1983).

Ecografia abdominal

Por motivos operacionais (indisponibilidade técnica) poucos pacientes submeteram-se à ecografia abdominal. Conseguiu-se realizá-la apenas para alguns pacientes que apresentaram hepatoesplenomegalia ao exame físico, o que invalida qualquer tentativa de comparação com os dados da literatura.

Lavado broncoalveolar (LBA)

O LBA foi realizado em um pequeno número de pacientes, (29 casos): 4 (14%) apresentaram linfócitos igual ou acima de 28%, sendo 2 do tipo radiológico I e 2 do tipo radiológico II.

Da mesma forma que o estudo ecográfico, não seria pertinente fazer qualquer estudo comparativo com achados da literatura, a respeito de LBA, devido ao pequeno número de casos.

O LBA tem mostrado que a sarcoidose pulmonar é caracterizada por um número aumentado de linfócitos T ativados dentro das estruturas alveolares. A composição de células alveolares de pessoas normais não fumantes inclui 90% de macrófagos, menos de 10% de linfócitos e menos de 1% de leucócitos polimorfonucleares. Hunninghake relatou que em seus estudos a média de linfocitose no LBA de portadores de sarcoidose foi de 33% \pm 6%, e que em seus pacientes com sarcoidose ativa a proporção de linfócitos foi de 55% \pm 8%, portanto duas vezes maior que a média (Chrétien et al., 1981).

Cintilografia com Gálio-67

Gálio-67 é um radioisótopo com meia-vida de 78 horas. Foi primeiramente usado em clínica para detectar neoplasias. Posteriormente foi reconhecido que este radioisótopo também poderia concentrar-se em locais de inflamação aguda ou crônica.

A presença de hipercaptação de Gálio-67 nos pulmões é encontrada em uma variedade de doenças pulmonares, e, portanto, não apresenta valor diagnóstico. Muitas doenças intersticiais pulmonares ativas têm cintilografia com Gálio-67 positiva, como é o caso da pneumonia intersticial fibrosante e da sarcoidose. Em outras, tais como histiocitose-X, o Gálio-67 é positivo apenas ocasionalmente. A razão para esta variável sensibilidade do Gálio-67 não é bem clara, mas é provável que esteja associada ao tipo, intensidade e duração da alveolite em cada doença (Chrétien et al., 1981).

Apenas 17 pacientes fizeram cintilografia com Gálio-67, havendo hipercaptação em 8 destes (47%).

É impossível qualquer tentativa de estudo comparativo, pois não houve grupo controle. Isto não impede, contudo, de citar o que é referido na literatura: em um estudo efetuado por Line et al. (1978), a captação do Gálio-67 em pacientes com sarcoidose não tratada evidenciou que 63% apresentavam índices acima do limite normal, que é 50 unidades; já os pacientes com fibrose pulmonar idiopática não tratada apresentavam 74% de índice de Gálio-67 em torno de 50 unidades e um pouco acima deste valor, mostrando com isto que a concentração do radioisótopo na sarcoidose não tratada é muito mais intensa do que na fibrose pulmonar idiopática não tratada. O grupo controle mostrou concentrações normais, ou seja, de 50 unidades para baixo. Portanto, o Gálio-67 pode ser usado para caracterizar a severidade e a localização anatômica de regiões de alveolite e pode também dar sua contribuição na avaliação do grau de inflamação em todo o parênquima pulmonar. É um método que envolve pouca exposição a radiações, útil no estadiamento de pacientes com sarcoidose e no seguimento de sua resposta à terapêutica. (Chrétien et al., 1981).

Teste de Kveim

O teste consiste na injeção intradérmica de uma suspensão preparada a partir de tecido sarcóide. Se for positivo, depois de um período de 4 a 6 semanas desenvolve-se uma pápula no local onde foi introduzido. É necessária então uma biópsia de pele para remover a pápula e fazer o estudo histológico. Em um teste com resultado positivo, a pápula revela histologicamente um tubérculo não caseoso que é característico de lesão sarcóide.

O teste foi positivo em 16/18 (89%) casos do presente estudo, conforme se observa na tabela 17. Os dois em que foi negativo eram do tipo radiológico III. O material para sua realização teve uma única procedência. Os dados da série multicêntrica de 3.676 casos (Siltzbach et al., 1976) mostraram 1.714 positivos (78%) sobre um total de 2.189 testes, com a ressalva de que foi realizado com material de diferentes procedências.

Em uma série de 750 pacientes (Siltzbach, 1961), que fizeram o teste de Kveim, obtiveram-se os seguintes resultados: 84% de positividade nos casos que já apresentavam **biópsia positiva** (138/165 pacientes); 52% de positividade em 282 casos com **suspeita da doença**, falso positivo em 1 a 2% dos 240 **casos controles**; 1% de falso positivo em 63 **casos de tuberculose**. O total de casos com biópsia positiva ou com suspeita da mesma no momento da realização do teste de Kveim foi de 447. Esses casos foram tabulados conforme a apresentação radiológica naquele momento. Tipo radiológico I: 92% de positividade no teste de Kveim nos casos de biópsia positiva e 88% de positividade nos casos de suspeita da doença. Tipo radiológico II: 90% de positividade no teste de Kveim nos casos de biópsia positiva e 87% nos casos de suspeita da doença. Tipo radiológico III: tiveram 74% de positividade no teste de Kveim nos casos de biópsia positiva e 35% de positividade nos casos suspeitos. Tipo radiológico O: 58% de positividade no teste de Kveim nos casos de biópsia positiva e 7% de positividade nos casos suspeitos. Este material mostrou que existe correlação entre a presença de gânglios mediastinais e a resposta positiva do teste de Kveim.

Este teste apresenta algumas dificuldades, pois não é disponível comercialmente, a distribuição para investigação de rotina é desencorajada e é reservado principalmente para pesquisa (Chapman, 1977).

6.7 - TRATAMENTO

A sarcoidose é caracterizada e perpetuada pela presença de linfócitos T ativados dentro das estruturas alveolares, constituindo-se este fenômeno num dos principais aspectos da doença. Este papel da atividade dos linfócitos T na patogênese da sarcoidose dá uma base importante para a estratégia terapêutica.

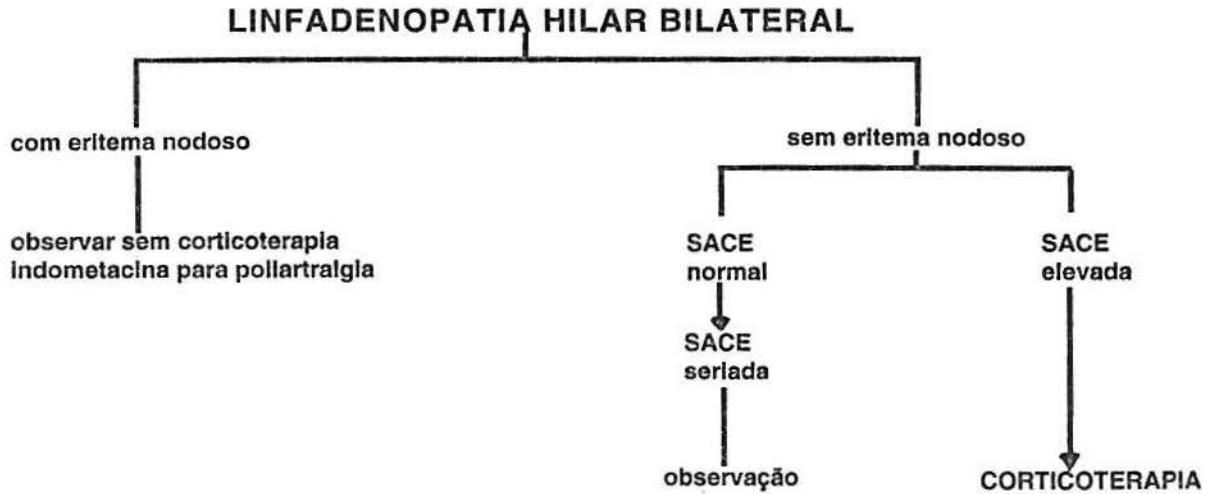
A corticoterapia é a principal terapêutica da sarcoidose, sendo do conhecimento geral que costuma melhorar os sintomas e impedir ou diminuir a tendência à fibrose dos locais envolvidos. Deve ser iniciada precocemente e mantida por um período de, no mínimo, 12 meses. Quando retirada precocemente, a recaída é freqüente. Embora a corticoterapia por longo

tempo seja efetiva para muitos pacientes, uma pequena proporção destes pode não responder ao tratamento. A manutenção prolongada, mesmo em pequenas doses de corticóide, mantém a doença em remissão impedindo as complicações.

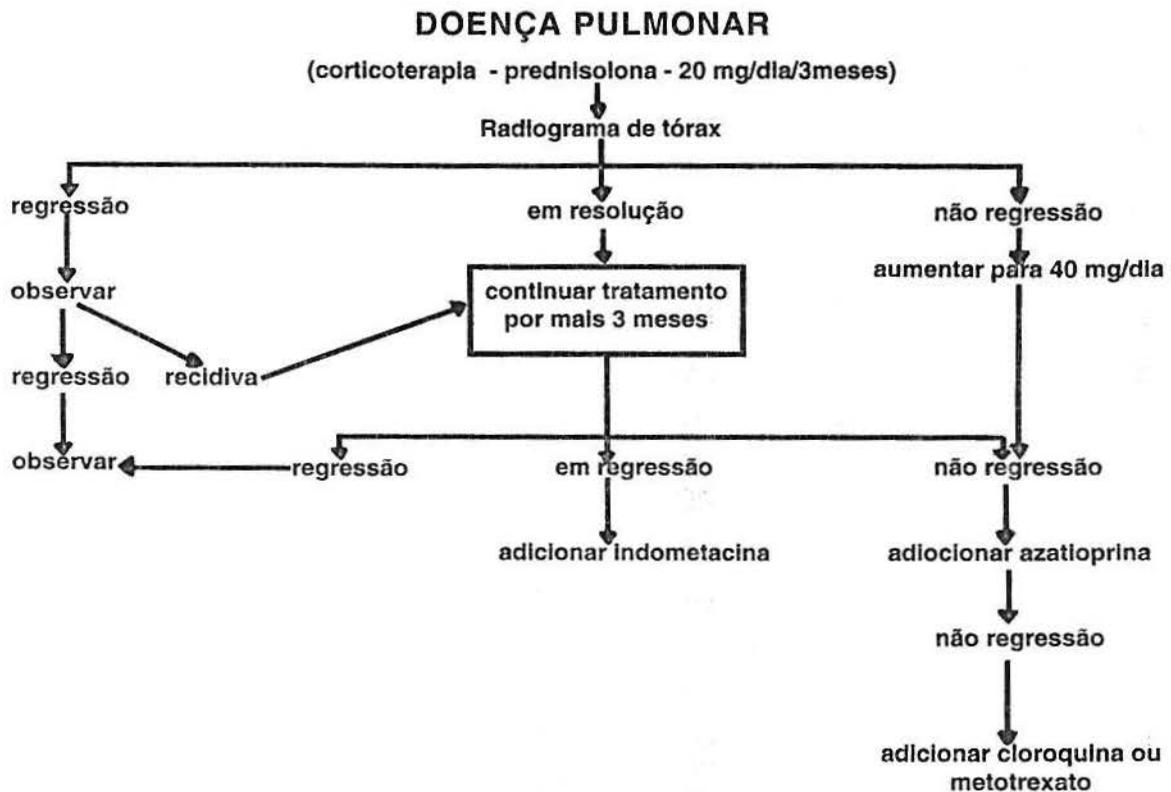
Foi possível fazer o seguimento de 80/138 casos, sendo que 58 receberam corticoterapia e 39 destes apresentaram melhora clínico-radiológica (67%). Destes 39 casos, apenas 5 pertenciam ao tipo radiológico I; isto se deve ao fato de que uma minoria dos casos pertencentes ao tipo radiológico I recebe corticoterapia (lesões extratorácicas, estadiamento indicando alta atividade). Estes casos, quando comparados com o grupo não tratado, tiveram menor índice de melhora. Apesar de o tipo radiológico I ser referido como de melhor prognóstico, observou-se, na presente série, que este grupo de pacientes, mesmo quando tratado, pode ter evolução desfavorável devido a fatores independentes do aspecto radiológico, como lesões extratorácicas graves e estadiamento indicador de alta atividade. Houve melhora clínico-radiológica em 18 dos 26 casos tratados com corticóide, pertencentes ao tipo radiológico II, sendo que a não melhora nos 8 casos restantes deveu-se provavelmente ao fato de a doença ser crônica, isto é, com mais de dois anos de evolução. Quinze dos 21 casos pertencentes ao tipo radiológico III, que receberam corticóide, apresentaram melhora, e isto deveu-se ao fato de a doença ser subaguda, isto é, ter menos de dois anos de evolução.

Johns e cols. (1976) citaram na 7ª Conferência Internacional uma grande experiência com tratamento da sarcoidose: 192 pacientes tratados com corticóide foram estudados ao longo de 5 anos e tiveram boa resposta ao tratamento com melhora clínica e funcional em 150 casos (83%) de 180 pacientes, e em 12 a melhora foi somente temporária. Nesta série foi observado que a descontinuidade do tratamento provocava recaídas e que em 54% houve necessidade de longo período de tratamento, 2,5-10 anos ou mais. Concluíram, também, que os benefícios clínicos se sobrepõem aos infreqüentes problemas causados por este tipo de tratamento.

James (1985) coloca proposições de indicações para tratamento na sarcoidose intratorácica, dividindo os pacientes em casos de adenopatias hilares e casos de doença no parênquima:



Para o nosso meio, tem-se dificuldade de aproveitar este esquema, pois a SACE só é realizada em grandes centros. De qualquer maneira, usa-se apenas tratamento sintomático, estando a corticoterapia reservada para casos selecionados, de acordo com sugestão feita a seguir.



6.8 - EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Estudou-se a evolução de 80 casos da presente série: 58 evoluíram favoravelmente e 22 de maneira desfavorável.

A evolução dos pacientes foi independente do tipo radiológico em que estes se encontravam. Os 15 casos pertencentes ao tipo radiológico III que evoluíram de maneira favorável, tinham a forma subaguda da doença.

Na verdade, o que interfere na evolução dos casos é a presença de doença extratorácica, o grau de atividade da mesma, surtos e remissões, complicação e/ou morbidade (Tarantino et al., 1990).

Neville (1983) mostrou fatores prognósticos na sarcoidose, como segue:

TABELA 22. Fatores prognósticos na sarcoidose, com base no seguimento de 818 pacientes (Neville et al., 1983).

ACHADO	REMISSÃO EM 2 ANOS	
	Nº CASOS	%
eritema nodoso	210/251	84
artrite aguda	148/178	83
adenopatia hilar	334/458	73
todos os casos	467/818	57
adenopatia hilar bilateral + infiltração pulmonar	77/150	51
adenopatia periférica	109/220	50
glândulas lacrimais	11/22	50
lesão ocular	105/224	47
esplenomegalia	35/100	35
infiltração pulmonar	31/92	34
cardiopatia	3/9	33
parótida	15/52	29
hepatomegalia	22/82	27
sistema nervoso central	19/77	25
lúpus pérmio	5/33	15
osso	4/31	13
nefrocalcinose	0/10	0
cor pulmonale	0/18	0

As crianças foram objeto de uma análise particularizada da série em estudo.

6.9 - SARCOIDOSE NA CRIANÇA

Sarcoidose é relativamente incomum em crianças. sendo diagnosticada mais tardiamente do que em adultos, mesmo quando estas são sintomáticas. Siltzbach & Greenberg (1968) sugeriram que a sarcoidose intratorácica clinicamente silenciosa, detectável somente por radiograma de tórax, pode permanecer não reconhecida, até que apareçam os sintomas, ou pode desenvolver-se e desaparecer espontaneamente durante a adolescência sem que haja detecção da mesma (Seaton et al., 1989). Merten e cols. (1980), em um estudo de crianças com sarcoidose, relataram anormalidades radiográficas associadas com sarcoidose em 24 (92%) de 26 pacientes. No Japão, onde as crianças em torno dos 8 anos são incluídas em programa de senso radiográfico, a prevalência de sarcoidose neste grupo etário é de 1 a 2 por 100.000 habitantes (Hosoda et al., 1974). É dito que o grau de envolvimento pulmonar no momento do diagnóstico não é indicativo do prognóstico nestes casos. Genericamente, o prognóstico em crianças é mais favorável do que em adultos (Kendig & Brummer, 1976).

CARACTERÍSTICAS DE 11 CASOS DE SARCOIDOSE EM CRIANÇAS PERTENCENTES AO GRUPO DE 138 CASOS ESTUDADOS

Idade: 4-15 anos (média = 10,5)

Sexo: masculino = 7 casos; feminino = 4 casos

Cor: branca = 10 casos; preta = 1 caso

Sintomáticos: 8 casos

Ao exame físico 8 crianças apresentaram alterações, que estão distribuídas na tabela que segue:

TABELA 23 - Alterações ao exame físico em 11 casos de sarcoidose em crianças.

Exame físico anormal	Nº Casos 8/11
- Gânglios periféricos	6
- Alterações de pele	2
- Alterações oculares (em 6 examinados)	2
- Estertores crepitantes	1
- Hipocratismo digital	1

TABELA 24 - Tipo Radiológico em 11 casos de sarcoidose em crianças.

Tipo Radiológico	Nº Casos	%
0	0	0
I	4	36,4
II	6	54,6
III	1	9,0
Total	11	100,0

TABELA 25 - Locais de biópsia demonstrando granuloma sem necrose em 11 crianças.

Locais de Biópsia	Resultado Positivo	
	Nº Biópsias	% sobre o total de pacientes
Gânglio supraclavicular	11	100,0
Pele	2	18,2
Total de biópsias	13*	-

* O total de biópsias supera o tamanho amostral, pois em alguns pacientes foi realizada biópsia em mais de um local.

O seguimento de 7/11 casos de sarcoidose em crianças mostrou os seguintes dados:

- Remissão: 5 casos
- Amaurose unilateral + fibrose pulmonar: 1 caso
- Diabete insípido + infiltração pulmonar: 1 caso

Mc Govern e Merrit, em 1956, revisando a literatura mundial, encontraram apenas 104 casos de sarcoidose em indivíduos com menos de 16 anos (McGovern & Merritt, 1956). Muitos destes eram relatos de casos isolados ou de pequenos grupos. Uma das maiores séries incluem 69 casos diagnosticados no "Medical College of Caroline" (Pattishall et al., 1986).

Kendig e Niitu (1980), reuniram duas séries, norte-americana e japonesa, com 40 e 45 casos, respectivamente, sendo que a maior diferença entre estes dois grupos de pacientes residiu na maneira de descobrir os casos: como no Japão os escolares fazem radiograma de tórax anualmente, o diagnóstico de sarcoidose foi suspeitado desta maneira em 42 dos 45 casos; nos Estados Unidos, como não se utiliza este método de triagem, 35 dos 40 casos foram investigados por serem sintomáticos, e, portanto, em fase mais avançada da doença. Na presente série, este fato se confirma, pois dos 11 casos, 8 tinham sintomas e, por esta razão, iniciou-se a investigação diagnóstica.

Na Tabela a seguir são mostrados dados comparativos entre a presente série e as de Kendig & Niitu (1980).

TABELA 26 - Sarcoidose na criança - dados comparativos de três séries (Kendig, Niitu, Pereira) (*).

DADOS		Kendig	Niitu	Pereira
Número de casos		40	45	11
Raça		29 (P)	(J)	1 (P)
Sexo masculino		19	27	7
Sintomáticos		35	3	8
Tipo radiológico	0	0	0	
	I	40	44	4
	II	0	0	6
	III	0	0	1
Lesões de pele		10	0	2
Gânglios periféricos		30	18	6
Alterações oculares		9	6	1/6
Prognóstico (remissão com ou sem tratamento)		35	38	5/7
Amaurose		2	1	1
Fibrose pulmonar		3	0	1

(*) Dados retirados das tabelas originais.

P: pretos J: japoneses

A apresentação radiológica mais comum em crianças tem sido adenopatias hilares com ou sem alterações pulmonares. Nas séries de 128 crianças do "Medical College of Virginia" e da "University of North Caroline", 90% dos casos tinham adenopatias (45% com e 45% sem envolvimento do parênquima), 6% tinham envolvimento somente do parênquima pulmonar e 4% tinham radiograma de tórax normal (Kendig & Brummer, 1976). A apresentação radiológica dos nossos casos é condizente com estes dados, pois 91% apresentam adenopatias hilares (36,4% sem envolvimento pulmonar, 54,6% com envolvimento pulmonar), e 9% apresentam somente envolvimento pulmonar.

Nas séries do "Medical College of Virginia" e na "University of Caroline" os linfonodos periféricos foram os tecidos preferenciais para biópsia, tendo a maioria destes confirmado o diagnóstico. Contudo, na presente série

o diagnóstico foi confirmado por biópsia de linfonodo pré-escalênico na sua totalidade (11 casos) e concomitantemente por biópsia de pele em 2 casos.

O seguimento de 7/11 casos da presente série mostrou remissão em 5 casos com ou sem tratamento, amaurose unilateral e fibrose pulmonar em 1 e diabetes insípido e infiltração pulmonar em 1 caso.

De 28 crianças seguidas no "Medical College of Virginia", por um período de 9 anos, cinco sofreram graves danos pela doença: duas com amaurose e três com doença pulmonar restritiva (Kendig & Brummer, 1976). Na série da "University of North Caroline", muitos tiveram considerável melhora das manifestações clínicas, do radiograma de tórax e da função pulmonar, porém 40% permaneceram sintomáticos e 35% apresentaram anormalidades ao exame físico depois de 5 anos de seguimento. Duas destas crianças possivelmente tenham morrido pela doença. Kendig & Chernick (1989) concluem que embora muitas crianças melhorem, um significativo número desenvolve graves complicações.

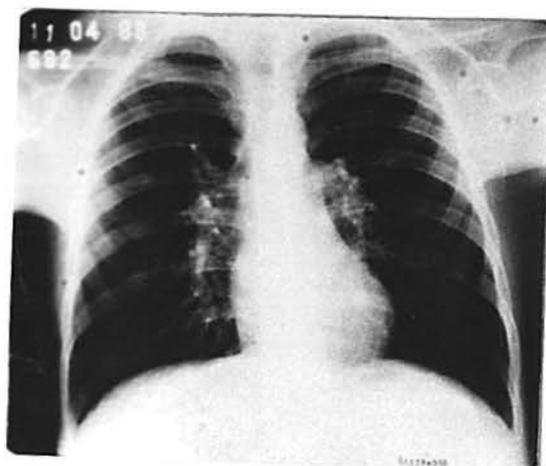


FIGURA 10. Fotografias de radiograma de tórax da sarcoidose em criança.
a. Tipo radiológico II, antes do tratamento com corticóide
b. Melhora radiológica após tratamento com corticóide

CONCLUSÕES

Neste trabalho apresentam-se dados que no conjunto demonstram semelhança genérica entre os pacientes com sarcoidose em nosso meio e as séries descritas na literatura.

Os testes estatísticos aplicados a um nível de significância de 0,05 permitiram classificar genericamente os achados em dois grupos: os que reforçam os da literatura, e os dados novos ou que deles divergem.

1. Dados de acordo com a literatura

- Ocorreu predominantemente em indivíduos com menos de 40 anos (82%), associou-se mais à raça negra (23%), e não houve diferença significativa nas proporções de indivíduos do sexo masculino e feminino (feminino: 57%; masculino: 43%).

- A maioria dos pacientes apresentou comprometimento intratorácico (98,5%).

2. Dados novos ou que não estão de acordo com a literatura

- Não houve relação entre tipo radiológico e ocorrência de sintomas.

- A negatividade do teste tuberculínico foi constatada na maioria dos casos (91,0%).

- Não houve diferença significativa nos percentuais de casos dos tipos radiológicos I e II (38,4% e 36,2, respectivamente).

- Houve maior incidência dos tipos radiológicos 0 e I no estudo multicêntrico, enquanto que os tipos radiológicos II e III foram mais frequentes na série em estudo.

- Lesões radiológicas do parênquima pulmonar tiveram relação com a redução da capacidade vital, mas não com o grau de obstrução brônquica.

- A evolução favorável ou desfavorável não teve relação com o tipo radiológico.

Não foram efetuados testes de significância para comprovação dos resultados amostrais abaixo verificados, porém achamos conveniente incluí-los sugerindo análises futuras:

- Dos pacientes tratados com corticóide, 67% apresentaram melhora clínico-radiológica.

- Houve um comprometimento ocular, detectado somente através de angiografia com fluoresceína em 21,7% dos casos examinados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALDWIN, E.F.; COURNAND, D.A.; RICHARDS, Jr., D. W. Pulmonary insufficiency, physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. **Medicine**, 27:243, 1948.
- BARLOW, P.B., BRUMMER, D.L., COMSTOCK, G.W. et al. Preventive therapy of tuberculous infection. **Am Rev Respir Dis**, 110: 371-374, 1974.
- BASHOUR, F.D.A.; Mc CONNEL, T.; SKINNER, W., et al. Myocardial sarcoidosis. **Dis Chest**, 53(4): 413-420, 1968.
- BATES, D.V. Pulmonary sarcoidosis. In: **Respiratory Function in Disease**. 3.ed. Montreal, W.B. Saunders, 1989. p.283-290.
- BEEKMAN, J.F.; ZIMMET, S.M.; CHUN, B.K. et al. Spectrum of pleural involvement in sarcoidosis. **Arch Intern Med**, 136: 323-330, 1976.
- BEIN, M.E.; PUTMAN, C.E; MCLOUD, T.C. et al. A reevaluation of intrathoracic lymphadenopathy in sarcoidosis. **AJR**, 131, 409-415, 1978.
- BENEDICT, E.B. & CASTLEMAN, B. Sarcoidosis With Bronchial Involvement. **N Engl J Med**, 224 (5): 186-189, 1941.
- BETHLEM, N. **Sarcoidose gangliopulmonar**. Tese apresentada na Universidade Federal do Rio de Janeiro - Concurso para Professor Titular de Tisiopneumologia, Rio de Janeiro, 1978.
- BOLETIM CNCT, vol. 2, nº 2, p.70-71, 1988.
- BOUSHY, S.F.; KURTZMAN, R.S., MARTIN, N.D et al. The course of pulmonary function in sarcoidosis. **Ann Intern Med**, 62, 939-955, 1965.
- BUCKLEY, C.E. & TRAYER, H.R. Serum IgD concentrations in sarcoidosis and tuberculosis. **Clin Exp Immunol**, 10:257-265, 1972.
- CARNEIRO, A. J. & ROMÃO, P. A. A. A Prova Tuberculínica. **Rev Bras Pat Clín**, 22 (1), 16-18, 1986.
- CARRINGTON, C.B.; GAENSLER, E.A; MIKUS, J.P. et al. Structure and function in sarcoidosis. **Ann N Y Ac Sci**, 278: 265-283, 1976.

- CHAPMAN, J. The Kveim Test. **Arch Pathol Lab Med**, 101, 515-17, Oct 1977.
- CHIBANTE, A.; BETHLEM, N.; FIGUEIREDO, S.D.E. et al. A espirometria simples na avaliação radiológica da sarcoidose gangliopulmonar. Estudo de 65 casos. **JBM**, 51 (2) 98-105, 1986.
- CHRÉTIEN, J.; MARSAC, J.; SALTIEL, J.C. (eds.). In: **Ninth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders**. Paris, Pergamon, 1981.
- CHUSID, E.L.; SHAH, R.; SILTZBACH, L.E. Tuberculin tests during the course of sarcoidosis in 350 patients. **Am Rev Respir Dis**, 104:13-21, 1971.
- COATES, E.O. & CONROE, J.H. Pulmonary function studies in sarcoidosis. **J Clin Invest**, 30, 848-852, 1951.
- COLP, C.; PARK, S.S.; WILLIAMS, M.H. Jr. Pulmonary function follow-up of 120 patients with sarcoidosis. **Ann NY Acad Sci**, 278, 301-307, 1976.
- CORRÊA DA SILVA, L.C. Sarcoidose. 9ª Conferência Internacional (Paris). **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, 25 (4): 339-340, 1981.
- CORRÊA DA SILVA, L.C.; DOUGLAS, A.C.; PEREIRA, M. Sarcoidose. In: CORRÊA DA SILVA, L.C. **Compêndio de Pneumologia**. 2.ed. São Paulo, Fundo Editorial Byk, 1993, p.813-843.
- CORRÊA MEYER, R.; VILELA, M.; CORRÊA MEYER, G. **Angiopgrafia ocular**. Biblioteca Brasileira de Oftalmologia. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1991.
- COWDELL, R.H. Sarcoidosis: with special reference to diagnosis and prognosis. **Quart J Med**, 23, 29-55, 1954.
- CROFTON, J. & DOUGLAS, A.C. Sarcoidosis. In: Id. **Respiratory Diseases**. 3.ed. Oxford, Blackwell, 1981.
- CRYSTAL, R.G.; ROBERTS, W.C.; HUNNINGHAKE, G.W. et al. Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated T-lymphocytes. NIH Conference. **Ann Intern Med**, 94: 73-94, 1981.
- CUMMINGS, M. (ed.). In: Second International Conference on sarcoidosis. Washington, 1960. **Am Rev Respir Dis**, 84(5):1-183 (parte 2), 1961.
- DELANEY, P. Neurologic manifestations in sarcoidosis. **Ann Intern Med**, 87: 336-345, 1977.
- DEREMEE, R.A. Sarcoidosis - Current perspectives on diagnoses and treatment. **Postgrad Med**, 76 (3): 167-172, 1984.

- DEREMEE, R.A. Specific entities. Sarcoidosis. In: DEREMEE, R.A. (ed.). **Clinical Profiles of Diffuse Interstitial Pulmonary Diseases**. New York, Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco 1990. 47-59, 141-148.
- DOUGLAS, A.C.; MACLEOD, J.Q.; MATTHEWS, J.D. Symptomatic sarcoidosis of skeletal muscle. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, 36:1034-1040, 1973.
- DUNBAR, R.D. Sarcoidosis and its radiologic manifestations CRC Crit. **Rev Diag Imag**, Dec 185-221, 1978.
- EDWARDS, P.Q.; ROSENTHAL, S.R.; FINLAND, M. Prophylaxis Against Tuberculosis. In: INGELFINGER J.; EBERT, R. V.; FINLAND, M.; RELMAN, A. S. (eds.). **Controversy in Internal Medicine**. Philadelphia. London. Toronto., W. B. Saunders Company, 1974.
- ELLMAN, P. & PARFITT, A.M. The resemblance between sarcoidosis with hypercalcaemia and hyperparathyroidism. **Br Med J**, 2(5192):108-110, 1960.
- EMERGIL, C.; SOBOL, B.J.; WILLIAMS, M.H., Jr. Long-term study of pulmonary sarcoidosis. The effect of steroid therapy as evaluated by pulmonary function studies. **J Chronic Dis**, 22: 69-86, 1969.
- FANBURG, B.L. Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the Lung. In: FANBURG, B.L. (ed.). **Lung Biology in Health and Disease**. New York, Marcel Dekker, 1983. vol. 20.
- FRASER, R.G. & PARE, J.A.P. Sarcoidosis. In: **Diagnosis of Diseases of the Chest**. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979. cap.14, p.1959-1690.
- FREUNDLICH, I.M.; LIBSHITZ, H.I.; GLASSMAN, L.M. et al. Sarcoidosis. Typical and atypical thoracic manifestations and complications. **Clin Radiol**, 21: 376-383, 1970.
- GROCOTT, R.G. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technique. **Am J Clin Pathol**, 25: 975-979, 1955.
- HADFIELD, J.W.; PAGE, R.L.; FLOWER, C.D.R.; et al. Localized airways narrowing in sarcoidosis. **Thorax**, 37:443-447, 1982.
- HENKIND, P. Sarcoidosis: an expanding ophthalmic horizon. **Journal of the Royal Society of Medicine**, 75: 153-159, 1982.
- HOSODA, Y.; HIRAGA, Y.; FURUTA, M. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. In: IWAI, K. & HOSODA, Y. (eds.). **Proceedings of the Sixth International Conference on Sarcoidosis**. p.297-302. Tokyo, University Press, 1974.
- IBGE, 1980. Censo Demográfico. Rio Grande do Sul. Volume 1, Tomo 4, número 22, p.10-13, 1980.
- ISRAEL, H.L. & SONES, M. Immunologic defect in patients recovered from sarcoidosis. **N.E.J.M.**, 273:1003-1006, 1965.

- ISRAEL, H.L., WASHBURNE, J.D. Characteristics of Sarcoidosis in black and white patients. In: JONES WILLIAMS, W. & DAVIES, B.H. (eds.): **Sarcoidosis**. Cardiff. Alpha and Omega Press. 497-507, 1980.
- IWATA, K.; NANBA, K.; SOBUE, K. et al. Ocular sarcoidosis: Evaluation of Intraocular Findings. In: SILTZBACH L.E. (ed.). Seventh International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. **Ann N Y Acad Sci**, 278: 445-454, 1976.
- JAMES, D.G. & WILLIAMS, J. Immunology of Sarcoidosis. **Am J Med**, 72: 5-8, January, 1982.
- JAMES, D.G. Sarcoidosis of the skin. In: FITZPATRICK, T.B. (ed.). **Dermatology in General Medicine**. 3.ed. New York, Mc Graw-Hill, 1984.
- JAMES, D.G. Sarcoidosis. In: WYNGAARDEN, J.B. & SMITH, L.H. Textbook of Medicine (Cecil). 17.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985. p.432-439.
- JAMES, D.G. & JONES-WILLIAMS, W. Sarcoidosis and other granulomatous disorders, vol. 24, Major Problems in Internal Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders, 1985. p.1-253.
- JOHNS, C.J.; MACGREGOR, M.I.; ZACHARY, J.B. et al. Extended experience in the long-term corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. In: Seventh International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases. New York. **Am N Y Acad Sci**, 278:1-742, 1976.
- KANAGANI, H.; KATSURA, T.; SHIRAISHI, K. et al. Clinical aspects of sarcoidosis with emphasis on pulmonary function tests. **Jap J Chest Dis**, 20, 853-862, 1961.
- KATZ, S. Clinical Presentation and Natural History of Sarcoidosis. In: FANBURG, B.L. **Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the Lung. Lung Biology in Health and Disease**. New York, Marcel Dekker, 1983. v.20.
- KENDIG, E.L. & BRUMMER, D.L. The prognosis of sarcoidosis in children. **Chest**, 70, 3: 351-353, 1976.
- KENDIG, E.L. & NIITU, Y. Sarcoidosis in Japanese and American children. **Chest**, 77(4):514-516, 1980.
- KENDIG, E.L. & CHERNICK, V. Sarcoidosis. In: **Disorders of the Respiratory Tract in Children**. 15.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1989.
- KEOGH, B.A.; HUNNINGHAKE, G.W.; LINE, B.R. et al. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history in alveolitis-dependent changes in lung function. **Am Rev Respir Dis**, 128: 256-265, 1983.

- KINNEY, E.; MURTHY, R.; ASCUNCE, G. et al. Pericardial effusion in sarcoidosis. **Chest**, 76(4):476-478, 1979.
- KIRKS, D.R., McCORMICK, V.D.; GREENSPAN, R.H. Pulmonary sarcoidosis. Roentgenologic analysis of 150 patients. **Am J Radiol**, 117:777-786, 1973.
- KLECH, H.; KOHN, H.; KUMMER, F. Assessment of activity in sarcoidosis. Sensitivity and specificity of ⁶⁷Gallium scintigraphy serum ACE levels, chest roentgenography, and blood lymphocyte subpopulations. **Chest**, 82(6):732-738, 1982.
- LEWIS, B.M.; KURTZMAN, R.S.; MARTIN, N.D. et al. Effects of sarcoid on the lungs. **Arch Intern Med**, 115:330-335, 1965.
- LEVINSON R.S.; METZGER, L.F.; STANLEY, N.N. et al. Airway function in sarcoidosis. **Am J Med**, 62: 51-59, 1977.
- LINE, B.R.; FULNER, J.A.; REYNOLDS, H.Y., et al. Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with physiologic and morphologic features and bronchoalveolar lavage. **Am Rev Respir Dis**, 118: 355-65, 1978.
- LITTNER, M.R.; SCHACHTER, E.N.; PUTMAN, C.E. et al. The clinical assessment of roentgenographically atypical pulmonary sarcoidosis. **Am J Med**, 62: 361-366, 1977.
- LÖFGREN, S. Primary Pulmonary Sarcoidosis. I. Early Signs and Symptoms. **Acta Med Scand**, 145: 424-431, 1953.
- LONGCOPE, W.T. & FREIMAN, D.G. A study of sarcoidosis, based on a combined investigation of 160 cases, including 30 autopsies from the Johns Hopkins Hosp. and the Massachusetts General Hospital. **Medicine**, 31(1): 1-132, 1952.
- McGOVERN, J.P. & MERRITT, D.H. Sarcoidosis in childhood. **Adv Pediatr**, 8: 97-135, 1956.
- MÉRTEN, D.R.; KIRKS, K.R.; GROSSMAN, H. Pulmonary sarcoidosis in childhood. **A J R**, 135: 673-679, 1980.
- MILLER, A.; CHUANG, M.; TEIRSTEIN, A.S. et al. Pulmonary function in stage I and II pulmonary sarcoidosis. **Ann N Y Acad Sci**, 278: 292-300, 1976.
- MITCHELL, D.N. & SCADDING, J. G. Sarcoidosis. **Am Rev Respir Dis**, 110: 774-802, 1974.
- NEVILLE, E.; MILLS, R.G.S.; JASH, D.K. et al. Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its associations with lupus pernio. **Thorax**, 31: 660-664, 1976.

- NEVILLE, E.; WALTER, A.N.; JAMES, D.G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. **Q J Med**, 208: 525-533, 1983.
- NOSAL, A.; SCHLEISSNER, L.A.; MISHKIN, M.D. et al. Angiotensin 1 converting enzyme and gallium scan in non-invasive evaluation of sarcoidosis. **Ann Intern Med**, 90(3): 328-331, 1979.
- PATTISHALL, E.N.; STROPE, G.L.; SPINOLA, S.M. et al. Childhood Sarcoidosis. **J Pediatr**, 108: 169-177, 1986.
- POSNER, I. Sarcoidosis: Case Report. **J Pediatr**, 20: 487-495, 1942.
- RABINOWITZ, J.G.; ULREICH, S.; SORIANO, C. The unusual manifestations of sarcoidosis and the "hilar haze" - A new diagnostic aid. **A J R**, 120: 821-831, 1974.
- REVISTA SERV. NAC. TUBERCULOSE 12 (47), 3^o Trimestre 1968, 219-230. Rio de Janeiro - Estado da Guanabara, Brasil.
- RIZZATO, G. & BLASI, A. An European survey on the usefulness of 67 gallium lung scans in assessing sarcoidosis. Experience in 14 research centres in seven different countries. **Ann N Y Acad Sci**, 465:463-478, 1986.
- ROBERTS, W.C., McALLISTER, H.A., Jr.; FERRANS, F.J. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathological study of 35 necropsy patients (Group I) and review of 78 previously described necropsy patients (Group II). **Am J Med**, 63: 86-108, 1977.
- RODAN, B.A. & PUTMAN, C.E. Radiological Alterations in Sarcoidosis. In: FANBURG, B.L. (ed.). **Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the Lung. Lung Biology in Health and Disease**. New York, Marcel Dekker, 1983. v. 20, p.37-75.
- SAHN, S.A.; SCHWARZ, M.I.; LAKSHMINARAYIAN, S. Sarcoidosis: the significance of an acinar pattern on chest roentgenogram. **Chest**, 65(6): 684-687, 1974.
- SANDLER, L.M.; WINEARLS, C.G.; FRAHER, J. et al. Studies of the hypercalcaemia of sarcoidosis: effect of steroids and exogenous vitamin D₃ on the circulating concentration of 1,25-dihydroxy vitamin D₃. **Q J Med**, 53(210): 165-180, 1984.
- SCADDING, J.Q. & MITCHELL, D.N. Sarcoidosis. 2.ed. London, Chapman and Hall, 1985.
- SEATON, A.; SEATON, D.; LEITH, A.G. **Crofton and Douglas's Respiratory Diseases**. 4.ed. Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1989, 630-659.
- SHABEL, S.I., FOOTE, G.A.; MCKEE, K.A. Posterior lymphadenopathy in sarcoidosis. **A J R**, 129: 591-593, 1978.

- SHARMA, O.P.; COLP, C.; WILLIAMS, M.H. Pulmonary function studies in patients with bilateral sarcoidosis of hilar lymphnodes. **Arch Intern Med**, 117:436-440, 1966.
- SHARMA, O.P., COLP, C.; WILLIAMS, M.H., Jr. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. **Am J Med**, 41: 541-551, 1966b.
- SHARMA, O.M.P. Cutaneous sarcoidosis: Clinical Features and Management. **Chest**, 61(4): 320-325, 1972.
- SHARMA, O.M.P. Sarcoidosis. In: **Textbook of Internal Medicine**. Philadelphia, Kelley W.N.J.B. Lippincott Co., 1989. p.1910-1913.
- SHIFF, A.D.; BLATT, C.J.; COLP, C. Medical Intelligence. Recurrent Pericardial Effusion Secondary to Sarcoidosis of the Pericardium. **NEJM**, 281(3): 141-143, 1969.
- SILTZBACH, L.E. The Kveim test in sarcoidosis. **JAMA**, 4: 136-142, 1961.
- SILTZBACH, L.E. Sarcoidosis: clinical features and management. **Med Clin North Am**, 51(2): 483-502, 1967.
- SILTZBACH, L.E. & GREENBERG, G.M. Childhood sarcoidosis. A study of 18 patients. **NEJM**, 279(23): 1239-1245, 1968.
- SILTZBACH, L.E. (ed.). In: Seventh International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases (New York). **Ann N Y Acad Sci**, 278: 1-742, 1976.
- SILVERMAN, K.T.; HUTCHINS, G.M.; BULKLEY, B.H. Cardiac sarcoidosis: A clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. **Circulation**, 58(6): 1204-1211, 1978.
- SILVERSTEIN, A. & SILTZBACH, L.E. Muscle involvement in sarcoidosis. **Arch Neurol**, 21:235-241, 1969.
- SNIDER, G.L. & DOCTOR, L. The mechanics of ventilation in sarcoidosis. **Am Rev Respir Dis**, 89: 897-908, 1964.
- SOLOMON, A.; KREEL; McNICOL, M.; JOHNSON, N. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. **JCAT**, 3: 754-758, 1979.
- SPANN, R.W.; ROSENOW, E.C.; DEREMEE, R.A. et al. Unilateral hilar or paratracheal adenopathy in sarcoidosis: a study of 38 cases. **Thorax**, 26: 296-299, 1971.
- SPURZEM, J.R.; SALTINIC, C.; CRYSTAL, G. Functional Significance of Anti-T-Lymphocyte Antibodies in Sarcoidosis. **Am Rev Respir Dis** 137: 600-605, 1988.

- STEIN, E.I.; JOCKLEV, I.; STIMMEL, W. et al. Asymptomatic electrocardiographic alterations in sarcoidosis. **Amer. Heart J.**, 86: 474-477, 1973.
- STUDDY, P.R.; RUDD, R.M.; GELLERT, A.R. et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary shadowing. **Br J Dis Chest**, 78(1):46-54, 1984.
- SVANBORG, N. Studies on the cardiopulmonary function in sarcoidosis. **Acta Med Scand**, 170 (Suppl. 366), 1961. 130p.
- TARANTINO, A.B. **Sarcoidose**. (Tese Livre-Docência de Fisiologia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado da Guanabara). Rio de Janeiro, 1962.
- TARANTINO, A.B. **Doenças Pulmonares**. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990. p.491-510.
- THOMAS, P.D. & HUNNINGHAKE, G.W. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. **Am Rev Respir Dis**, 135: 747-760, 1987.
- YOUNG, R.L.; LORDON, R.E.; KRUMHOLZ, R.A. et al. Pulmonary sarcoidosis: Pathophysiologic correlation. **Am Rev Respir Dis**, 97: 997-1008, 1968.
- WILEN S.B.; RABINOWITZ, J.G.; ULREICH, S. et al. Pleural Involvement in Sarcoidosis. **Am J Med**, 57: 200-209. 1974.
- WILLIAMS, M.H., Jr. Pulmonary function in sarcoidosis. In: FANBURG, B.L. (ed.). Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the Lung. **Lung Biology in Health and Disease**, vol 20. New York, Marcel Dekker, 1983.
- WILLIAMS, M.J. Sarcoidosis presenting with unilateral hilar lymphnode enlargement. **Scot Med J**, 6: 18-21, 1961.
- WILLIAMS, W.J. & DAVIS, B.H. (eds.). Report of a case. In: Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases. Cardiff, Wales, 1980.

APÊNDICE

TABELA 4. Sarcoidose (estudo de 138 casos): identificação, tipo radiológico, local de biópsia, teste de Kveim e reação de Mantoux.

Nº ordem	Caso	Idade	Sexo	Cor	Tipo radiol	Local biópsia	Teste Kveim	Reação de Mantoux
1	MNSG	22	F	B	III	TB,outra	-	NR
2	AC	50	F	B	II	GM	-	NR
3	MAP	50	F	B	II	Parótida	Positivo	NR
4	CP	14	F	P	III	GSC	-	NR
5	OG	36	M	B	III	TB,GSC,outra	-	NR
6	BB	17	M	B	I	GM,outra	Positivo	Positivo
7	MLM	55	F	B	I	GM	-	NR
8	RAM	66	F	B	I	GM	-	NR
9	BGM	66	F	B	I	TB	-	NR
10	LZV	53	M	B	III	Pulmonar	-	NR
11	CMLR	21	F	B	II	GM	-	NR
12	ACSA	26	M	P	III	Pulmonar	-	NR
13	MAPD	22	F	B	I	GSC	-	NR
14	AMF	21	F	B	II	GSC	-	NR
15	CSR	21	F	P	II	GSC	-	NR
16	LSN	34	F	B	III	Pulmonar	Positivo	NR
17	NMMG	29	F	P	II	Pulmonar	-	NR
18	JBS	26	F	B	II	GSC	-	NR
19	CCPA	34	M	B	III	Pulmonar	Positivo	NR
20	MBB	32	F	B	II	Pulmonar	-	NR
21	VMF	39	M	B	III	Pulmonar	Negativo	NR
22	MSM	17	F	P	III	GSC	-	NR
23	MPS	21	F	B	I	GSC negativo	Positivo	NR
24	LCS	21	M	B	II	GSC	-	NR
25	CR	28	M	P	II	GM	Positivo	NR
26	ACS	32	M	B	II	GSC	-	NR
27	IT	41	F	B	I	GSC	-	NR
28	MTM	23	F	B	I	GSC	-	NR
29	CALM	22	M	B	I	GM	-	Positivo
30	JS	24	M	B	II	GM	-	NR
31	JSP	28	F	B	II	Pulmonar	-	NR
32	MSSS	24	F	B	III	Pulmonar	-	NR
33	GJO	29	M	B	II	GM	-	NR
34	MCFS	23	F	B	I	GM	-	-
35	PSP	25	M	B	I	GM	-	NR
36	EBM	38	F	B	I	GM	-	NR
37	MGC	38	F	B	I	GSM	-	Positivo
38	ABR	06	M	B	II	GSC	-	NR
39	ABR	06	M	B	II	GSC	-	NR
40	PCWP	30	M	B	I	GM	-	NR
41	RJK	25	F	B	II	GSC	-	NR
42	ND	37	F	B	III	TB	-	NR
43	FSV	37	F	P	III	Pulmonar	-	NR
44	JPP	34	M	P	I	GM	-	NR

Continua

TABELA 4. Continuação.

Nº ordem	Caso	Idade	Sexo	Cor	Tipo radiol	Local biópsia	Teste Kveim	Reação de Mantoux
45	MFSO	24	F	P	I	GSC	-	Positivo
46	NMS	28	F	P	II	Pulmonar	-	NR
47	JDCP	38	M	P	II	Pulmonar	-	NR
48	MMQD	26	F	P	III	TB	-	NR
49	FR	34	M	B	I	GSC	-	NR
50	OMR	18	M	B	III	GSC	-	NR
51	AR	41	M	B	I	Outra	-	NR
52	MIGB	24	F	B	I	GSC	-	NR
53	ZD	49	M	B	I	GSC	Positivo	NR
54	ACS	19	M	B	III	Pulmonar	-	NR
55	VN	28	F	P	I	GM	-	Positivo
56	ES	43	F	B	II	GSC	-	NR
57	LAEM	38	F	B	0	Nod.Glut.Neg.	Positivo	NR
58	IS	35	F	B	I	GSC	Positivo	NR
59	JH	31	M	B	II	GSC	Positivo	NR
60	JFS	36	M	B	II	GM/Músculo	-	NR
61	AFG	35	F	B	I	Pulmonar/outro	Positivo	NR
62	CR	25	F	B	II	Outro	Positivo	NR
63	MLS	32	M	B	III	Pulmonar	Negativo	NR
64	RP	57	M	B	III	Pulmonar	Positivo	NR
65	GAO	28	F	P	II	GSC(negativo)	Positivo	Positivo
66	ALW	48	M	B	III	Pulmonar	Positivo	NR
67	CFS	27	M	B	III	Pulm./outro	Positivo	NR
68	ARB	06	M	B	II	GSC	-	NR
69	EJ	20	F	B	I	Outra	-	NR
70	DA	27	F	B	II	Outra	-	NR
71	AFA	30	F	B	III	GSC	-	NR
72	ICP	51	F	P	0	Nódulos subct.	-	NR
73	DCS	32	M	P	III	Pulmonar	-	NR
74	DPA	30	F	P	I	GSC	-	NR
75	VLSC	16	F	B	I	GSC	-	NR
76	EFOC	11	M	B	I	GSC	-	Positivo
77	MIMJ	13	F	B	II	GSC	-	-
78	ILS	46	M	P	II	GSC	-	Positivo
79	AMCR	26	F	B	II	GSC	-	NR
80	JCE	15	M	B	I	GSC	-	NR
81	TRS	31	F	P	I	GSC	-	NR
82	ECB	29	F	B	III	Pulmonar	-	NR
83	JFS	20	F	B	III	Pulmonar	-	NR
84	PA	04	M	B	II	GSC/outra	-	NR
85	IPC	11	F	B	I	GSC	-	NR
86	AG	69	F	B	I	GM	-	NR
87	SMT	15	F	B	I	GSC/outra	-	-
88	AF	39	M	B	II	GSC/GM	-	Positivo
89	MIT	22	F	P	III	Pulmonar	-	NR
90	SOM	55	F	B	II	GSC	-	NR
91	RSS	27	M	B	II	Outra	-	NR
92	NJO	25	M	B	II	Pulmonar	-	NR

Continua

TABELA 4. Continuação.

N° ordem	Caso	Idade	Sexo	Cor	Tipo radiol	Local biópsia	Teste Kveim	Reação de Mantoux
93	VC	18	M	B	I	GM	-	NR
94	CS	21	F	P	I	GSC	-	NR
95	MLW	35	F	B	II	GSC	-	NR
96	MML	32	F	B	III	GSC/Pulmonar	-	NR
97	IL	30	F	B	I	GSC	-	NR
98	CM	17	M	B	II	GSC	-	NR
99	NPD	37	F	P	I	GSC	-	-
100	NFT	55	F	B	I	GSC	-	NR
101	JPS	24	M	B	II	GSC	-	NR
102	ADC	27	M	B	II	GSC	-	NR
103	ECS	47	F	B	III	GSC	-	NR
104	RIS	22	F	P	I	GSC	-	NR
105	JIPC	24	M	B	II	GSC	-	Positivo
106	JAQN	21	M	B	I	GSC	-	-
107	EMK	21	F	B	I	GSC	-	-
108	TRJ	34	M	B	I	GSC	-	NR
109	MTD	27	F	B	I	Outra	-	NR
110	VR	26	M	B	I	GM	-	NR
111	NFF	27	F	B	II	GM	-	NR
112	VSL	28	F	P	II	GSC	-	NR
113	JCA	21	M	B	II	GSC	-	NR
114	DMFG	36	F	B	II	GSC	-	NR
115	LKM	77	F	B	I	GSC	-	NR
116	RMC	37	M	B	II	GSC	-	Positivo
117	MGJ	32	F	B	II	Pulmonar	-	NR
118	MLV	19	F	P	II	GSC	-	-
119	EM	30	F	P	III	Outra	-	NR
120	VR	23	M	B	II	GSC	-	NR
121	MTP	36	F	B	I	GSC	-	NR
122	JAS	37	M	B	I	GSC	-	NR
123	AKC	41	F	B	III	Pulmonar	-	NR
124	LFBD	17	M	B	II	Outra	-	NR
125	ICGO	21	F	P	I	GM	-	NR
126	MLST	44	F	B	II	TB	-	NR
127	ES	15	M	B	I	GSC	-	NR
128	JPV	30	M	P	III	Pulmonar	-	NR
129	NS	31	M	P	III	Pulmonar	-	NR
130	FIF	36	F	P	II	Outra	-	NR
131	CF	21	M	P	I	GM	-	NR
132	HMZ	50	F	B	III	Pulmonar	-	-
133	LAJ	27	M	B	I	GSC	-	NR
134	AFO	36	M	B	I	GSC	-	Positivo
135	JLSF	35	M	P	III	Pulmonar	-	-
136	JFC	56	F	B	I	GM	-	NR
137	AGG	60	F	B	I	Outra	-	NR
138	EMO	46	M	B	III	Pulmonar	-	NR

F = feminino
 TB = transbrônquica
 GSC = gânglio supraclavicular
 NR = não reator (< 10mm)

M = masculino B = branco
 GM = gânglio mediastinal
 positivo (> 10mm) - = não feito

P = preto