AGOSTINHO HERMES DE MEDEIROS NETO

**Estudo da prevalência de hipertensão pulmonar em
pacientes com sarcoidose, e sua correlação com
aspectos clínicos, sorológicos, radiológicos e
funcionais**

**Tese a ser apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências**

**Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla**

**São Paulo
2011**

AGOSTINHO HERMES DE MEDEIROS NETO

**Estudo da prevalência de hipertensão pulmonar em
pacientes com sarcoidose, e sua correlação com
aspectos clínicos, sorológicos, radiológicos e
funcionais**

**Tese a ser apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências**

**Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla**

**São Paulo
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Medeiros Neto, Agostinho Hermes de

Estudo da prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com sarcoidose, e sua correlação com aspectos clínicos, sorológicos, radiológicos e funcionais / Agostinho Hermes de Medeiros Neto. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Ronaldo Adib Kairalla .

Descritores: 1.Sarcoidose 2.Hipertensão pulmonar 3.Prevalência 4.Peptídeos natriuréticos 5.Cateterismo de Swan-Ganz 6.Ecocardiografia 7.Tomografia computadorizada por raios X 8.Pletismografia

USP/FM/DBD-258/11

Dedicatória

Dedico este trabalho

À memória de meu pai, José Dionísio de Medeiros, que gostava dos Salmos.

“Eu vos exalto, oh Senhor, pois me livraste/ e não deixaste
rir de mim os que me oprimem/ Vós livrastes minha alma
dos abismos / e me salvaste quando esta já morrendo”

À minha mãe Célia e a meu pai (*in memoriam*), que criaram seus filhos no amor
à leitura e aos estudos, ao trabalho e à justiça, ao espírito crítico e diálogo
aberto. Mais importante: criaram seus filhos com amor.

A meus irmãos Ana, Maria, Antônio e Regina, vocês me ensinaram muito do
que tenho de bom, e habitam minhas melhores lembranças. Nossa amizade
não acabará!

À minha amada esposa Cristianne e a nossa filhinha Letícia, que me ensinou a
feição mais pura, gratuita e incondicional do amor.

“Onde estiver o teu tesouro, aí estará o teu coração.” (Mateus 6:21)

Agradecimentos

A Deus clemente, pelo seu sopro vivificador, a *Pneuma*.

➔ A todos os que colaboraram na realização deste trabalho:

Aos pacientes pneumopatas, em particular aos pacientes que participaram deste estudo.

Ao meu orientador, Dr. Ronaldo Kairalla, pela supervisão, confiança e estímulo, e pelos ensinamentos ao longo da residência e da realização deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Carvalho, pela orientação e exemplo inspirador, desde a UTI Pneumo até o presente. Em especial, pelo apoio nos momentos críticos.

Ao Dr. Rogério de Souza, Dr. Carlos Jardim, Dr. Bruno Dias, e toda a equipe da HP, pela inestimável ajuda no planejamento e realização deste trabalho.

Ao Dr. João Marcos, à Fabiane Polisel, Pamela, Sibila, Cris e Milena Suesada e toda a brilhante equipe de função pulmonar da Disciplina – sem seus esforços e paciência, este trabalho seria incompleto!

À Dra. Jeane Tsutsue e ao Dr. Paulo M. Dourado, pela dedicação na realização dos ecocardiogramas.

À Dra. Lisete Teixeira, pelo carinho e dedicação de sempre, e pelo suporte estatístico a esse trabalho; à equipe do Laboratório da Pleura, em particular Carlos e Milena, pela importante contribuição com este trabalho.

Ao Dr. Mário Terra Filho, pela atenção aos residentes e pós-graduandos.

Ao Professor Francisco Vargas, pelo seu trabalho à frente da Disciplina.

➔ A todos os que contribuíram na minha formação ao longo desses 10 anos:

Ao Dr. Ubiratan de Paula, companheiro na luta por um País mais justo, pela amizade e pelo que me ensinou em pneumologia ocupacional e tabagismo.

À Dra. Teresa Takagaki, pela presença constante e a didática da disciplina samurai na Enfermaria da Pneumo.

À Dra. Carmen Valente, Dr. Onishi, Dr. Pedro Caruso, Dra. Seiscento, Dr. Sydney Bombarda, Dr. Alberto Cukier, Dr. Rafael Stelmach, Dr. Marcos Ribeiro, pelos ensinamentos cotidianos.

Aos meus preceptores: Alfredo, Caio, Eduardo e Fred, pelo que me ensinaram e pela amizade.

Aos meus colegas contemporâneos da Pneumo: Fátima, Suzana, Adriana, Roberta, Touffen Jr. e Gustavo, pelas boas lembranças do convívio agradável e cordial.

Aos colegas da Pneumo, em particular Bruno Baldi, Letícia, Olívia, Alexandre, Nathan: a fenomenal turma do interstício.

Aos residentes da Pneumo, por tocarem o barco.

À Lúcia, Solange, Alessandra, Luciana, Neli, Vera, Luzinete, André – o time de fôlego da Pneumo, com quem pude contar esses anos todos.

À Equipe de Enfermagem da Enfermaria, Ambulatório e UTI Pneumo: em especial Natasha, Maria José, Soares, Jesus!

Aos meus colegas da CM: Ana (minha irmã!), Solimar, Cecília, Breno, Rodrigo, William William, Leo e Gustavo, a mais eclética e destacada panela de residentes de CM de todos os tempos.

Ao Dr. Leandro Tanigushi, Dr. Marcelo Park, Dr. Luciano Azevedo, Dr. Paulo Ladeira, pela atenção aos residentes de CM.

Aos meus amigos dos tempos da Porta e da Sala do PS HU, em particular Tatiana Goldbaum, Lorena Laborda, Maíra, Débora, Itamar, Olmos, Snioka e, é claro, Patrícia Branquinho. E a Paolo, os Maurícios (o Vô e o Seckler), Amaro, Adriano, Antônio, Francisco – Tio! e demais amigos da UTI. Boas lembranças do que o HU tem de melhor!

➔ Àqueles que dividem comigo o trabalho cotidiano, e que foram sobrecarregados na pela minha ausência na fase final deste trabalho:

Aos colegas Dr. Fabryan, Dr. Felipe e Dr. Ígor, com quem divido a responsabilidade do ensino e da assistência.

Ao Mons. Dr. Edivaldo e Dra. Eliáuria, com quem divido a prazerosa responsabilidade de ensinar Pneumologia.

Ao Prof. José Eymard Filho, Prof. Maroja, Prof^a Rilva, Prof^a Isabel, do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal da Paraíba.

À Dra. Geórgia Winkeler e Dra. Luciana Holmes, e à Equipe da UTI Clementino Fraga, que por um ano dividiram comigo e a responsabilidade de manter nos trilhos a nossa jovem UTI.

Aos meus alunos, com as mensagens de sempre: Estudem! E sejam bons médicos!

À D. Lindalva, pelo amor e dedicação a tudo que eu mais amo.

A meus irmãos, minha mãe e meu pai (*in memoriam*), pela torcida, o apoio e a ajuda de sempre.

A Cris e Letícia – vocês são a alegria do meu dia, e fazem tudo valer a pena.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*, publicado pela "National Library of Medicine".

SUMÁRIO

1	Introdução	1
	A sarcoidose	2
	Hutchinson, Boeck e o início	2
	Epidemiologia	4
	Etiopatogenia e imunopatologia	5
	Apresentação clínica	8
	Envolvimento pulmonar	9
	Envolvimento extrapulmonar	12
	Diagnóstico	18
	Curso clínico e tratamento	20
	Prognóstico	23
	Hipertensão pulmonar	24
	Os peptídeos natriuréticos	30
2	Objetivos	32
	Objetivo primário	33
	Objetivos secundários	33
3	Casuística e métodos	34
	Aspectos éticos	35
	População estudada	35
	Desenho do estudo	35
	Recrutamento dos pacientes	35
	Tamanho da amostra	36
	Crítérios de inclusão e Critérios de exclusão	36
	Avaliação clínica e análise de prontuário	37
	Realização dos exames	39
	Análise Estatística	47
4	Resultados	49
5	Discussão	83
6	Conclusão	100
7	Anexo	103
8	Referências bibliográficas	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Caracterização dos pacientes.....	54
Tabela 2 –	Resultados do Ecocardiograma.....	59
Tabela 3 –	Comparação dos grupos de acordo com a velocidade de refluxo tricúspide: critérios clínicos e ecocardiográficos.....	63
Tabela 4 –	Comparação dos grupos de acordo com a velocidade do refluxo tricúspide: critérios radiológicos e funcionais.....	64
Tabela 5 –	Comparação dos grupos de acordo com a velocidade do refluxo tricúspide: achados tomográficos.....	65
Tabela 6 –	Lista dos pacientes submetidos à cateterização da artéria pulmonar com dados ecocardiográficos e hemodinâmicos individuais.....	68
Tabela 7 –	Dados ecocardiográficos e hemodinâmicos dos pacientes submetidos a cateterização da artéria pulmonar	69
Tabela 8 –	Comparação dos dados ecocardiográficos e hemodinâmicos dos pacientes submetidos à cateterização da artéria pulmonar, de acordo com diagnóstico de hipertensão pulmonar.....	75
Tabela 9 –	Comparação entre os grupos sem e com hipertensão pulmonar: critérios clínicos e ecocardiográficos.....	78
Tabela 10 –	Comparação entre os grupos sem e com hipertensão pulmonar: critérios radiológicos e funcionais.....	79
Tabela 11 –	Comparação entre os pacientes sem e com hipertensão pulmonar dos achados tomográficos.....	80

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Acometimento sarcoídeo por sistemas.....	55
Gráfico 2 – Correlação entre a velocidade do refluxo tricúspide e a pressão sistólica da artéria pulmonar.....	70
Gráfico 3 – Correlação entre a velocidade do refluxo tricúspide e a pressão média da artéria pulmonar.....	71
Gráfico 4 – Correlação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma e a pressão sistólica da artéria pulmonar medida na avaliação hemodinâmica.....	72
Gráfico 5 – Correlação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma e a pressão média da artéria pulmonar medida na avaliação hemodinâmica.....	73
Gráfico 6 – Comparação do nível sérico do peptídeo natriurético tipo b entre os grupos com e sem hipertensão pulmonar.....	81
Gráfico 7 – Prevalência de hipertensão pulmonar de acordo com o estadiamento radiológico da sarcoidose.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Resumo do estudo.....	51
Figura 2 –	Aspectos radiológicos de pacientes estadiados como 1, 2, 3 e 4. (Pacientes N°44, N°15, N°36, N°48).....	56
Figura 3 –	Aspecto tomográfico com achados de micronódulos, espessamento peribroncovascular, espessamento septal e discreto vidro fosco. (Paciente N°20).	57
Figura 4 –	Linfonodomegalias mediastinais com calcificação. (Paciente N°44).....	57
Figura 5 –	Registro das curvas de prova de função pulmonar completa. (Paciente N°16)	58
Figura 6 –	Aspecto do refluxo tricúspide ao doppler. (Paciente N° 29).	62
Figura 7 –	Registro do traçado da pressão da artéria pulmonar. (Paciente N° 69).....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área de superfície corpórea
ATS	American Thoracic Society
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CO	Corticóides orais
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DC	Débito cardíaco
DLCO	Difusão do monóxido de carbono
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Índice cardíaco
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
IS	Medicação imunossupressora
IVE	Insuficiência ventricular esquerda
PAD	Pressão atrial direita
PAPd	Pressão diastólica da artéria pulmonar
PAPm	Pressão média da artéria pulmonar
PAPs	Pressão sistólica da artéria pulmonar
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVPI	Resistência Vascular Pulmonar Indexada
SM	Sem medicação específica para a sarcoidose
TCAR	Tomografia do tórax de alta resolução
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro minuto
VR	Volume residual
VRT	Velocidade do refluxo tricúspide

LISTA DE UNIDADES

g	Gramma
L	Litro
m	Metro
mmHg	Milímetros de mercúrio
min	Minutos
s	Segundos

RESUMO

Medeiros Neto, AH. **Estudo da prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com sarcoidose, e sua correlação com aspectos clínicos, sorológicos, radiológicos e funcionais.** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.

INTRODUÇÃO: A hipertensão pulmonar (HP) tem impacto prognóstico negativo na sarcoidose. Não foram publicados estudos de rastreamento de HP seguido de confirmação por estudo hemodinâmico da circulação pulmonar entre pacientes ambulatoriais com sarcoidose. **OBJETIVOS:** 1) verificar a prevalência de HP em pacientes ambulatoriais com sarcoidose; 2) testar a associação do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e de dados tomográficos e funcionais pulmonares com HP na sarcoidose e 3) comparar, em pacientes com refluxo tricúspide (VRT) $\geq 2,5$ m/s, o achado de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP ≥ 40 mmHg) estimada no ecocardiograma com o diagnóstico de hipertensão pulmonar pelo padrão ouro (pressão média da artéria pulmonar – PAPm ≥ 25 mmHg na avaliação hemodinâmica invasiva). **CASUÍSTICA E MÉTODO:** 72 dos 163 pacientes do Serviço de Pneumologia do InCor, com diagnóstico de sarcoidose (critérios da *American Thoracic Society*) realizaram ecocardiograma para mensuração da velocidade do refluxo tricúspide (VRT) e cálculo da PSAP. Pacientes com VRT $\geq 2,5$ m/s (possível HP) foram submetidos à avaliação hemodinâmica invasiva. Foram realizados também dosagem do BNP sérico, tomografia de tórax de alta resolução e prova de função pulmonar completa. **RESULTADOS:** 19 pacientes apresentaram VRT $\geq 2,5$ m/s: 18 realizaram cateterismo e um faleceu antes do procedimento. HP foi diagnosticada em 4 pacientes, com prevalência de 5,6% (IC95% 0,2-10,8%). O valor do BNP sérico foi semelhante nos pacientes com e sem HP (mediana 15,5 vs 11,0 pg/ml, $p>0,05$). Pacientes com HP tiveram mais alterações tomográficas sugestivas de fibrose (50% vs 4,7%; $p=0,04$), menor VEF₁ (63,7 $\pm$ 4,9 vs 85,6 $\pm$ 14,8; $p=0,02$) e tendência a menor CVF (69,1 $\pm$ 16,2 vs. 86,7 $\pm$ 16,2; $p=0,07$). A capacidade pulmonar total e a difusão de monóxido de carbono não distinguiram pacientes com e sem HP. Pela estimativa do ecocardiograma, 5 pacientes tiveram PSAP ≥ 40 mmHg (6,9%), mas só dois destes pacientes tinham HP (PAPm $\geq$ 25 mmHg) no estudo invasivo. O critério PSAP ≥ 40 mmHg pela estimativa do ecocardiograma levou a erro diagnóstico em 5 pacientes: 3 falso-positivos e 2 falso-negativos. **CONCLUSÃO:** A prevalência de HP entre os pacientes ambulatoriais com sarcoidose foi de 5,6%. O BNP não distinguiu pacientes com HP. Pacientes com HP tiveram função pulmonar mais comprometida e mais achados sugestivos de fibrose. A PSAP foi pouco acurado no diagnóstico de HP.

Descritores: 1.Sarcoidose 2.Hipertensão Pulmonar 3.Prevalência 4.Peptídeos natriuréticos 5.Cateterismo de Swan-Ganz 6.Ecocardiografia 7.Tomografia computadorizada 8.Pletismografia

SUMMARY

Medeiros Neto, AH. **Prevalence of pulmonary hypertension among sarcoid outpatients and association to clinical, radiological and lung function data.** [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.

BACKGROUND: Pulmonary hypertension (PH) has negative impact in sarcoid patients' prognosis. Prevalence of pulmonary hypertension (PH) among sarcoid outpatients has not been investigated by screening studies confirmed by hemodynamic evaluation.

OBJECTIVES: (1) to determine the prevalence of PH among sarcoid outpatients in a tertiary center; (2) test whether brain natriuretic peptide (BNP) levels, tomographic findings or pulmonary function tests distinguish patients with and without PH and (3) compare the presence of systolic pulmonary artery pressure estimated by echocardiogram (SPAP ≥ 40 mmHg) to the diagnostic gold standard for PH (mean pulmonary artery pressure mPAP ≥ 25 mmHg) measured by pulmonary artery catheterization, in patients with tricuspid reflux velocity (TRV) ≥ 2.5 m/s.

METHODS: Seventy-two of 163 outpatients from InCor-Hospital das Clinicas Pulmonary Division with sarcoidosis (ATS criteria) underwent echocardiographic evaluation to assess TRV and to estimate SPAP. Patients with TRV ≥ 2.5 m/s (possible PH) underwent pulmonary artery catheterization. BNP dosage, lung function testing (spirometry, lung volumes by plethysmography and single-breath carbon monoxide diffusing capacity – DLCOsb) and high-resolution CT (HRCT) also were performed.

RESULTS: Nineteen patients had TRV ≥ 2.5 m/s; 18 underwent hemodynamic evaluation (one patient died before the procedure). PH (mPAP ≥ 25 mmHg) was diagnosed in 4 patients and its prevalence was 5.6% (IC95% 0.2-10.8%). Patients with and without PH had similar BNP values (median 15.5 vs 11 pg/ml, $p > 0.05$). Patients with PH had more tomographic findings suggesting pulmonary fibrosis (50% x 4.7%; $p = 0.04$), lower forced expiratory volume in 1st second (63.7 $\pm$ 4.9 vs. 85.6 $\pm$ 14.8; $p = 0.02$) and a trend to lower forced vital capacity (69.1 $\pm$ 16.2 vs. 86.7 $\pm$ 16.2; $p = 0.07$). Total lung capacity and DLCOsb values were similar between both groups. Echocardiogram estimated SPAP ≥ 40 mmHg was present in 5 patients (6.9%), but only 2 of those had PH (mPAP ≥ 25 mmHg). Echocardiogram PASP ≥ 40 mmHg misdiagnosed 5 patients: 3 false positive and 2 false negative.

CONCLUSION: PH prevalence in sarcoid outpatients was 5.6%. BNP levels did not mask PH patients. PH patients had worse lung function. SPAP estimated by echocardiogram was not accurate to diagnose PH.

Descriptors: 1.Sarcoidosis 2.Pulmonary hypertension 3.Prevalence 4.Natriuretic peptide 5.Swan-Ganz catheterization 6.Echocardiography 7.Tomography 8.Plethysmography

Introdução

A sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de manifestações clínicas diversas, etiologia desconhecida e evolução incerta [1]. Ocorre em ambos os sexos e em todas as idades e classes sociais. De natureza multissistêmica, sintomas heterogêneos e gravidade variável, a sarcoidose frequentemente representa um desafio diagnóstico e terapêutico [2].

Hutchison, Boeck e o início

Atribui-se ao médico inglês Jonathan Hutchinson a publicação do primeiro caso de sarcoidose [3]. Dermatologista, oftalmologista, venerologista e cirurgião, Hutchinson foi chefe de várias sociedades científicas londrinas. Ele relatou o caso de um paciente masculino, de 58 anos, estivador de carvão, que procurara o *Blackfriars Hospital for Skin Diseases* em janeiro de 1869, com lesões cutâneas nas extremidades há dois anos. Hutchinson associou as lesões ao diagnóstico de gota, pois o paciente tinha artrite metacarpofalangeana. No verão daquele ano, Hutchinson tomou conhecimento de um caso semelhante, em visita à Universidade de Christiania, Dinamarca. Era um marinheiro sueco, com lesões semelhantes às do seu paciente, mas sem gota. O caso, detalhado em informações clínicas e gravuras das lesões cutâneas, estava exposto no Museu da Universidade pelo Prof. Carl W. Boeck, daquela universidade. Nunca foi publicado. De volta ao *Blackfriars Hospital*, o Dr. Hutchinson tentou, sem êxito, sucessivos tratamentos em seu paciente, que acabou

evoluindo em seis anos com insuficiência renal e óbito. Hutchinson publicou o relato em 1877, com o diagnóstico de psoríase papilar.

No entanto, foram os trabalhos do dermatologista dinamarquês Caesar Boeck que, de fato, iniciaram o estudo sistemático da sarcoidose e deram nome à doença. Caesar Boeck era sobrinho do Prof. Carl Boeck, da Universidade de Christiania, e ocupou a mesma cadeira do tio. Após biopsiar um paciente com nódulos cutâneos, Caesar Boeck descreveu granulomas como focos bem delimitados de “células epitelióides com um grande núcleo claro e algumas células gigantes”. Publicou, com o título de “*Multiple benign sarcoid of the skin*”, a primeira descrição histológica da sarcoidose, em 1899. Meses depois, ele publicaria mais 24 casos com envolvimento pulmonar, ósseo, linfonodal, esplênico, de mucosa nasal e conjuntival, atestando o caráter multissistêmico da sarcoidose.

De Boeck até o presente, muito se pesquisou e aprendeu sobre sarcoidose, mas esta enigmática enfermidade ainda desafia pesquisadores e clínicos de várias especialidades: sua etiologia não é conhecida, seu diagnóstico é feito por exclusão, as bases dos tratamentos disponíveis ainda carecem, em parte, de confirmação baseada em evidência. E o impacto da sarcoidose sobre os pacientes pode variar de sintomas leves e transitórios a complicações devastadoras.

Epidemiologia

A sarcoidose ocorre em todo o mundo, em ambos os sexos, todas as idades e classes sociais. As mulheres são mais acometidas, e a razão de incidência entre os sexos varia entre 1,1 a 1,3 nas populações estudadas [4].

O pico de incidência varia de acordo com a população estudada: terceira década no Japão e Europa Setentrional, quarta a quinta décadas na Europa Meridional. Nos Estados Unidos, o pico de incidência está na terceira década na população de origem africana, e na quarta a quinta décadas nos norte-americanos de origem européia. Idosos e, mais raramente, crianças podem ser acometidos [4].

A incidência anual da sarcoidose também varia muito entre as populações: 1 a 2 casos/100.000 habitantes no Japão a 40 casos/100.000 habitantes nos Países Escandinavos (3). Nos Estados Unidos, sua incidência anual ajustada é de 35,5 casos/100.000 hab entre negros e 10,9 casos/100.000 entre brancos. O risco cumulativo de adoecimento ao longo da vida é de 2,4% entre negros e 0,85% entre brancos, naquele país [5].

Inicialmente, a sarcoidose foi descrita como rara na América do Sul, Portugal, Espanha, Índia e Arábia Saudita, onde doenças granulomatosas epidemiologicamente mais relevantes (como tuberculose e hanseníase) obscurecem o seu diagnóstico. No entanto, há evidências de aumento de incidência de sarcoidose nos países em desenvolvimento, em parte pelo maior conhecimento da doença e disponibilidade de recursos diagnósticos, como a tomografia computadorizada e a biópsia transbrônquica [6].

A sarcoidose é, portanto, mais freqüente que a fibrose pulmonar idiopática, a linfangioleiomiomatose a histiocitose X, entre outras pneumopatias intersticiais raras [7].

Um recente estudo [8] evidenciou mortalidade crescente por sarcoidose, ao longo das duas últimas décadas. De base populacional, baseado no registro de sarcoidose entre as doenças listadas nas declarações de óbito norte-americanas, o artigo demonstrou uma concentração dos óbitos entre os 25 e 54 anos, embora com uma tendência a aumento progressivo da mortalidade entre os idosos ao longo do período estudado (1988-2007). A população negra teve mortalidade até dez vezes superior à da população branca, refletindo maior gravidade da doença e mais dificuldade de tratamento por questões socioeconômicas.

Etiopatogenia e imunopatologia

Após mais de um século de pesquisa, o agente causal da sarcoidose ainda não é conhecido [9]. O granuloma é a principal característica histológica da sarcoidose e a pista inicial para compreensão dos seus mecanismos imunopatogênicos [10]. Como aglomerações compactas de macrófagos e células epitelióides circundadas por linfócitos, os granulomas representam uma resposta imunológica específica, organizada e estereotipada [2]. Os granulomas se formam em resposta a antígenos persistentes, pouco suscetíveis à depuração ou degradação, os quais induzem uma resposta local imunológica celular mediada por células T auxiliares, via padrão de citocinas Th1 [11].

A partir do fato de que a infiltração granulomatosa inclui quase sempre os pulmões e o mediastino, especula-se que esses antígenos atinjam o organismo por via inalatória. Uma vez fagocitados e processados por células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, os epítetos antigênicos são apresentados a leucócitos T auxiliares CD4+, por meio de moléculas HLA (*human leukocyte antigens*) classe II. Em resposta, os linfócitos T-auxiliares diferenciam-se em um fenótipo Th1, capaz de induzir resposta granulomatosa. A expansão oligoclonal desses linfócitos Th-1 induz uma resposta granulomatosa por meio da liberação de citocinas com a interleucina (IL) 2, IL-12, IL-18 e fator de necrose tumoral (TNF- γ) [12]. Apesar da vigorosa e complexa atividade imunológica local, voltada para a eliminação do antígeno, pode haver anergia sistêmica – o “paradoxo imunológico da sarcoidose” [11]. Com a evolução da doença, pode haver predomínio da atividade de citocinas como a IL-10, com resolução do granuloma; ou pode prevalecer um perfil de citocinas que inclua a IL-8, o TNF e endotelina1 (ET-1), com estimulação de crescimento de populações de fibroblastos e progressão para fibrose [13]. Novas evidências sugerem um papel da ET-1 na evolução para fibrose. Essa evolução histológica parece guardar relação com a evolução clínica benigna, com resolução espontânea da doença, ou evolução desfavorável, com progressiva substituição do parênquima do órgão acometido por fibrose.

Dada a complexidade do processo imunopatológico, pode-se supor que a suscetibilidade individual à sarcoidose dependa do perfil das moléculas HLA tipo II nas células apresentadoras de antígenos e da expressão das

citocinas e mediadores envolvidos. As diferenças na incidência, apresentação clínica e evolução da doença entre as diversas populações e etnias indicam a existência de uma base genética para a sarcoidose. Os estudos com HLA classe I e II fortalecem essa hipótese: diferentes fenótipos da doença associam-se a diferentes variações de HLA. No entanto, tais associações são muitas vezes específicas das populações onde foram descritas, e não são reprodutíveis entre populações distintas [14]. A base genética da sarcoidose encontra suporte em vários estudos, em particular no achado de que pacientes com sarcoidose têm chance cinco vezes maior de ter irmãos ou pais com sarcoidose que indivíduos controles [15].

Apesar de relativamente poucos antígenos serem reconhecidamente capazes de induzir uma resposta tecidual granulomatosa, o gatilho para a cascata etiopatogênica da sarcoidose permanece desconhecido [1,9]. Foi relatada associação com certas exposições, tais como poeiras inorgânicas, fungos, inseticidas, pólen ou material particulado liberado pela queima de madeira. Estudos ocupacionais já relataram associação com profissionais como enfermeiras, bombeiros e metalúrgicos, sem dados conclusivos [1,2].

Atualmente, acredita-se que a sarcoidose ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, após contato com um ou mais fatores desencadeantes (ambientais e/ou microbianos), iniciando um padrão de resposta imunológica granulomatosa [9]. Antígenos propostos incluem *Propionibacterium acnes*, micobactérias, vírus ou [16,17] agentes ambientais, não-infecciosos, capazes de induzir a formação de granulomas [9]. Antígenos de micobactérias e DNA de *Propionibacterium acnes* foram

encontrados em tecidos de pacientes com sarcoidose [18]. Mais recentemente, a enzima catalase-peroxidase do *Micobacterium tuberculosis* (mKatG) foi demonstrada no material capaz de induzir resposta granulomatosa no teste de Kveim [19, 20].

Apresentação Clínica

A sarcoidose é uma típica doença multissistêmica, pois a infiltração granulomatosa pode ocorrer em qualquer órgão – sendo freqüente o acometimento de vários deles simultaneamente. Pode ser autolimitada, com involução espontânea da doença, ou pode progredir até a fibrose terminal e perda de função do órgão acometido [5]. Os determinantes moleculares, imunológicos ou genéticos da evolução da sarcoidose não são totalmente conhecidos.

A sarcoidose acomete os pulmões em até 95% dos casos, mas pode envolver a pele (15,9%), linfonodos (15,2%), olhos (11,8%), fígado, baço, sistema nervoso central e periférico, parótidas, medula óssea, coração, rins e articulações [5]. O padrão de acometimento pode variar de acordo com a população estudada. Sintomas sistêmicos tais como fadiga, astenia, perda ponderal, sudorese ou febre baixa são comuns e particularmente incômodos. Decorrem da ativação de citocinas pelo processo inflamatório. Alterações metabólicas como hipercalcemia podem ocasionar sintomas ou complicações adicionais.

Algumas apresentações clínicas da sarcoidose são peculiares. A síndrome de Löfgren é um quadro agudo com febre, eritema nodoso e

poliartrite, associado à linfadenomegalia hilar pulmonar bilateral. Tem excelente prognóstico, com taxas de remissão espontânea superiores a 85%. A síndrome de Heerfordt, por sua vez, é caracterizada por uveíte, parotidite e febre [5].

A despeito de apresentações peculiares descritas como “síndromes”, mais frequentemente a sarcoidose apresenta-se como uma combinação extremamente diversificada de acometimentos orgânicos.

Envolvimento Pulmonar

O pulmão e os linfonodos intratorácicos são quase invariavelmente acometidos [5, 21]. Pelo menos um terço dos pacientes é inicialmente assintomático e procura auxílio médico por alteração da radiografia de tórax (mais freqüentemente linfadenomegalia hilar). Sintomas como tosse, dispnéia, dor ou desconforto torácico e manifestações de hiperreatividade brônquica podem ocorrer, como consequência do acometimento brônquico e pulmonar [21]. Mesmo na presença de doença pulmonar, são infreqüentes alterações no exame físico: estertores crepitantes ocorrem em menos de 20% dos pacientes, e baqueteamento digital é raro.

A radiografia de tórax é anormal em 85 a 95% dos pacientes, apresentando vários padrões, desde normal até opacidades reticulares, características da fibrose pulmonar [22]. A alteração mais típica é a linfadenomegalia hilar bilateral, que ocorre em até 75% dos pacientes; linfonodomegalia hilar unilateral é incomum (<10% dos casos).

Infiltrados parenquimatosos estão presentes à radiografia em 20 a 50% dos casos de sarcoidose: podem ser segmentares ou difusos, e são mais freqüentes nos terços superiores e médios. Podem ocorrer na forma de opacidades reticulares, nódulos macroscópicos ou consolidações.

O estadiamento radiológico dos casos de sarcoidose proposto pelo médico inglês J. G. Scadding, posteriormente modificado, inclui cinco estadios: estadio 0 – radiografia normal, estadio 1 – linfadenomegalias hilares sem infiltrado pulmonar, estadio 2 – linfadenomegalias hilares com infiltrado pulmonar, estadio 3 – infiltrado pulmonar sem linfadenomegalias e estadio 4 – sinais de doença pulmonar avançada com retração hilar, bandas fibróticas, bronquiectasias, bolhas e redução dos volumes pulmonares. Embora o estadiamento radiológico não represente necessariamente a evolução cronológica de cada paciente, guarda valor prognóstico [23]. Assim, a resolução espontânea ocorre em até 90% dos pacientes em estagio 1, 40 a 70% daqueles em estagio 2, 10 a 20% dos pacientes em estagio 3 e 0% no estagio 4. A maior parte (>85%) das resoluções ocorre nos primeiros dois anos de acompanhamento. Persistência das anormalidades radiográficas por mais de 2 a 3 anos sugere evolução persistente ou crônica [21].

A tomografia computadorizada (TC) permite identificar linfadenomegalias mediastinais (paratraqueais, periaórticas, subcarinais) não detectadas à radiografia simples. A TC de alta resolução é superior às radiografias convencionais em detectar alterações parenquimatosas, e os principais padrões encontrados são: opacidades nodulares e micronodulares

peribroncovasculares, nódulos pleurais e subpleurais, espessamento septal e intralobular, vidro-fosco e consolidações [22]. No entanto, a tomografia do tórax geralmente é dispensável no diagnóstico de sarcoidose, podendo estar indicada em casos com radiografia atípica, na suspeita de outras enfermidades ou complicações, ou na ocorrência de hemoptise [2].

Anormalidades nas provas de função pulmonar (PFP) estão presentes em 20% dos pacientes com estadio 1 e em 40 a 80% dos pacientes com infiltrados no raio-x (estádios 2, 3 e 4) [21]. O achado mais característico é a restrição ventilatória, sugerida por baixa capacidade vital forçada (CVF) na espirometria e confirmada por reduzida capacidade pulmonar total (CPT) na prova de função pulmonar completa. A restrição tende a acentuar-se com a evolução da doença (15). Padrão ventilatório obstrutivo pode ocorrer nas fases menos avançadas da doença: 65% dos pacientes com sarcoidose têm limitação de fluxo às provas de função pulmonar, e metade tem volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF_1) diminuído em relação à CVF, secundário ao envolvimento das vias aéreas pela doença. Redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) é a alteração mais precoce: 25 a 50% dos pacientes com radiografia normal (estadio 0) têm DLCO reduzida, enquanto a CVF está alterada em 15 a 25% desses pacientes. A hipoxemia está presente apenas na doença avançada.

Hiperreatividade brônquica à broncoprovocação com metacolina está presente em 46 a 80% dos pacientes com sarcoidose, no estadio 1 e 2 [21]. Disfunção da musculatura respiratória (medida por pressões ins e expiratórias máximas) pode estar presente em pacientes com sarcoidose, e

correlaciona-se com sintomas e qualidade de vida. Finalmente, testes de esforço cardiopulmonar estão alterados em 28 a 47% dos pacientes com sarcoidose, sendo mais freqüentes limitações ventilatórias, aumento da relação espaço morto/volume corrente (VD/VT) e gradiente alvéolo-arterial alargado.

Envolvimento Extrapulmonar

Cutâneo

Algum grau de acometimento cutâneo incide em 25 a 35% dos casos de sarcoidose, podendo ser a primeira manifestação da doença. Uma variedade de lesões pode ocorrer, isoladas ou múltiplas, sendo mais comuns o eritema nodoso e o lúpus pérmio [24].

O eritema nodoso ocorre em cerca de 10% dos pacientes, geralmente no contexto de doença aguda e/ou inicial. É mais comum em mulheres, e distribui-se mais comumente nas regiões anteriores dos membros inferiores. Indistinto do eritema nodoso que acompanha numerosas outras enfermidades, caracteriza-se histologicamente como paniculite septal. Habitualmente apresenta regressão espontânea e sua presença é um marcador de prognóstico favorável.

O lúpus pérmio, por sua vez, costuma acompanhar quadros mais crônicos e está relacionado a um pior prognóstico geral e presença de doença extrapulmonar [1]. Apresenta maior incidência nos indivíduos de raça negra. Caracteriza-se por lesões violáceas, infiltrativas e induradas, que

se distribuem no nariz, face e lábios, podendo evoluir para lesões retráteis e deformantes.

Ocular

Ao longo da vida, a sarcoidose acomete os olhos e anexos em 10 a 50% dos pacientes europeus e norte-americanos e em 50 a 90% dos japoneses (25 a 80% em dados gerais) [24]. Na América do Norte, a sarcoidose oftálmica é mais freqüente em negros. A forma mais comum é a uveíte anterior (65% dos casos de sarcoidose ocular), que cursa com sintomas de borramento visual, fotofobia, dor e hiperemia ocular, embora possa ser assintomática em um terço dos casos. A forma crônica pode causar glaucoma e perda visual. A uveíte posterior é uma perivascularite retiniana, e pode cursar com hemorragia retiniana, neovascularização, hemorragia vítrea, retinopatia proliferativa e conseqüente perda visual. A sarcoidose é responsável por até 12% de todos os casos de uveíte, e na população negra ela pode responder por até 25% dos casos.

Outras manifestações oculares da sarcoidose são: conjuntivite (hiperemia ocular), acometimento da glândula lacrimal (dacrocistite) e da musculatura ocular extrínseca. Neuropatia óptica é uma manifestação rara, mas temida, pois pode causar perda visual aguda e permanente. É uma emergência oftalmológica e requer tratamento sistêmico, imediato e agressivo. Devido ao risco elevado de acometimento ocular, todo paciente com sarcoidose (ainda que sem sintomas oculares) necessita de avaliação oftalmológica periódica, com lâmpada em fenda e fundoscopia.

Fígado e baço

Verifica-se hepatomegalia à palpação abdominal em 5 a 15% dos pacientes com sarcoidose, e 10 a 30% têm elevação de enzimas, particularmente canaliculares. O baço é palpável em 5 a 14% dos pacientes. A tomografia de abdome mostra lesões hepáticas ou esplênicas (geralmente clinicamente silenciosas) em 5 e 10% dos pacientes, respectivamente. Entre aqueles submetidos a biópsia hepática, granulomas estão presentes em até 80% dos casos. Manifestações sistêmicas como febre, sudorese anorexia e perda ponderal podem ocorrer, sendo também mais comuns na raça negra [2,24].

Síndrome colestática, com icterícia e prurido, pode ocorrer por infiltração hepática granulomatosa. Comprometimento hepático grave, com perda funcional, é raro – ao redor de 1% dos casos. Pode evoluir para cirrose, hipertensão portal, falência hepática ou síndrome hepatopulmonar [2].

Neurológico

O envolvimento neurológico ocorre em 5 a 15% dos pacientes com sarcoidose, embora seja mais prevalente em estudos de necropsia. É responsável por 15% das mortes nos Estados Unidos [24]. Pode preceder o diagnóstico de sarcoidose em até 74% dos casos [2].

As manifestações mais comuns da neurossarcoidose são paralisias de nervos cranianos, cefaléia, ataxia, disfunção cognitiva, fraqueza e convulsões [24]. No entanto, qualquer parte do sistema nervoso pode ser

afetada. Neuropatias de nervos cranianos são as manifestações mais freqüentes, sendo a paralisia facial periférica a queixa neurológica mais comum. A doença do nervo óptico, bem mais rara, é a segunda neuropatia em freqüência, seguida das alterações de motricidade ocular (pares III, IV e VI). Meningite asséptica aguda ou crônica pode ocorrer, com cefaléia, febre e até rigidez de nuca. Análise do líquido cérebro-raquidiano (LCR) mostra pleocitose linfocítica inespecífica, com glicose baixa em 20% dos casos. O padrão ouro para diagnóstico de imagem é a ressonância nuclear magnética com gadolínio, sendo o diagnóstico diferencial principal a esclerose múltipla.

Coração

Envolvimento cardíaco é uma complicação rara, mas potencialmente fatal, da sarcoidose. Nos Estados Unidos, responde por menos de 10% das mortes por sarcoidose, em contraste com 77% no Japão [24].

Embora granulomas cardíacos sejam encontrados em cerca de 25% dos casos em estudos de necropsia, são clinicamente aparentes em menos de 5% dos pacientes. A localização mais comum é a parede livre do ventrículo esquerdo, seguida do septo interventricular e do sistema de condução. De acordo com sua localização, a infiltração granulomatosa das estruturas cardíacas pode causar insuficiência valvar, miocardiopatia com queda da função contrátil, formação de aneurismas ventriculares, derrame pericárdico, alterações de ritmo e de condução (taqui ou bradiarritmias, síncope, morte súbita). As formas mais graves e temidas da sarcoidose

cardíaca são falência cardíaca por miocardiopatia granulomatosa e morte súbita por fibrilação ventricular.

Apesar de raro, a gravidade do acometimento cardíaco justifica uma atenção especial. Portanto, eletrocardiograma faz parte da avaliação inicial e periódica dos pacientes, e alterações eletrocardiográficas ou sintomas como palpitações e síncope devem ser investigados rapidamente, com eletrocardiograma de 24 horas e estudo eletrofisiológico. O ecocardiograma permite um estudo morfológico e funcional não invasivo. A biópsia endomiocárdica, além de invasiva, tem acurácia inferior a 20. A ressonância nuclear magnética com gadolínio e a tomografia com emissão de pósitrons são os exames mais indicados na pesquisa de lesões miocárdicas [2].

Rins e distúrbios do cálcio

Os macrófagos dos granulomas sarcoídeos convertem 25-hidróxi-colecalciferol em 1,25-diidróxi-colecalciferol, a forma mais ativa da vitamina D, ocasionando aumento da absorção intestinal de cálcio e conseqüente aumento de sua disponibilidade. Assim, hipercalcúria ocorre em 40% dos pacientes com sarcoidose, hipercalcemia em 11 % e nefrolitíase em 10% [2]. Por isso, nefrolitíase e nefrocalcinose são complicações renais mais comuns da sarcoidose. A nefrite granulomatosa, por sua vez, raramente ocorre, mas pode levar a insuficiência renal mais rapidamente [24].

Articulações

Artralgia está presente em até 70% dos pacientes com sarcoidose, enquanto alguma forma de artrite está presente em 14 a 38% dos casos [24]. Duas formas de doença articular clinicamente distintas se sobressaem: a forma aguda e a crônica. A artrite sarcoídea aguda, habitualmente periarticular, intermitente e eventualmente migratória, acomete grandes articulações (joelhos, tornozelos), podendo surgir no contexto da síndrome de Löfgren ou fora dela. Auto-limitada, dura cerca de 3 meses. Por outro lado, a artrite crônica da sarcoidose é mais rara, afetando cerca de 0,2% dos pacientes. Pode ser destrutiva e causar alteração radiológica. A biópsia sinovial mostra granulomas não-caseosos. Como a maioria das outras manifestações mais graves da sarcoidose, a forma crônica é mais comum em pacientes negros.

Lesões ósseas granulomatosas são infreqüentes e raramente têm relevância clínica. As lesões ósseas periarticulares são exceção, pois podem causar dor. Podem ser detectadas por rastreamento radioisotópico.

Outros

A presença de linfonodomegalias periféricas é relativamente comum na sarcoidose. No entanto, na ausência de outros achados sugestivos, o encontro isolado de granulomas em biópsia de linfonodos não é específico de sarcoidose, pois pode ocorrer em doenças infecciosas ou malignas [24].

Alterações hematológicas ocorrem em 30% dos pacientes com sarcoidose. Na doença aguda, a anemia e a trombocitopenia são comuns,

enquanto na forma crônica a leucopenia ou linfocitopenia são mais frequentes. Os mecanismos propostos são: envolvimento direto da medula óssea, seqüestro em áreas de inflamação, seqüestro esplênico, destruição imunológica [1].

De forma geral, qualquer órgão pode ser acometido, com manifestações clínicas variando conforme a localização. Assim, excepcionalmente, pode haver infiltração granulomatosa do peritônio, músculos, mamas ou órgãos reprodutores [24].

Conquanto até metade dos pacientes diagnosticados tenham sintomas leves, outros 40% têm doença crônica moderada, e cerca de 10% dos pacientes têm evolução desfavorável com progressão para disfunção grave [7]. Compreender por que uma parte desses pacientes evolui para falência respiratória crônica e morte é um dos desafios atuais.

Diagnóstico

Como não existe um exame laboratorial definitivo para a doença, o diagnóstico de sarcoidose é feito basicamente por exclusão de outros diagnósticos. O diagnóstico no conjunto dos achados clínicos e radiológicos, associados à demonstração de granulomas bem formados, não-caseosos com pesquisa de microorganismos negativa [1]. O mero encontro de granulomas (quaisquer que sejam suas características) não é específico da sarcoidose e, na ausência de dados clínicos e radiológicos compatíveis, não estabelece o diagnóstico de sarcoidose. Pelo contrário, a detecção de granuloma invariavelmente implica na pesquisa de causas infecciosas, por

meio do uso de colorações específicas e culturas para micobactérias ou fungos. O diagnóstico de sarcoidose requer a demonstração dos granulomas e a negatividade das culturas [1,10].

A confirmação histológica deve ser realizada da maneira menos invasiva possível, geralmente por biópsia de um dos órgãos acometidos, seja linfonodo periférico, pele ou conjuntiva [2]. Por outro lado, a verificação histológica de paniculite por biópsia de eritema nodoso em qualquer contexto não dispensa a necessidade da demonstração de granulomas [1]. Na ausência de locais de biópsia mais acessíveis, tecido pulmonar pode ser obtido por biópsia transbrônquica, com sensibilidade superior a 85%, se forem coletados amostras de vários segmentos brônquicos. Tecido de linfonodos mediastinais pode ser obtido por biópsia transcarinal (broncoscopia) ou por biópsia transesofágica guiada por ultra-sonografia (EBUS) [25]. Eventualmente, pode se necessária mediastinoscopia. A síndrome de Löfgren é uma exceção à necessidade de confirmação histológica: nesse contexto, o quadro clínico típico com eritema nodoso e a radiografia mostrando adenomegalias hilares bilaterais podem ser suficientes para o diagnóstico [1,21].

Alguns testes laboratoriais desenvolvidos para o diagnóstico de sarcoidose têm atualmente um papel extremamente restrito. O teste de Kveim-Sitzbach consiste em injeção intradérmica de um homogeneizado tecido sarcóide (obtido de pacientes com sarcoidose confirmada) em paciente suspeitos, com biópsia do local da inoculação 4 semanas depois, à procura de granuloma [1]. Apesar de sua elevada especificidade, múltiplas

considerações referentes à inoculação de material humano em testes clínicos, além da dificuldade prática em padronizar o homogeneizado, tornam o teste sem aplicação [2,23]. A quantificação da atividade da enzima conversora de angiotensina e a cintilografia de corpo inteiro com gálio, por sua baixa especificidade, também têm atualmente pouco valor prático [23]. A biópsia do órgão acometido é o exame confirmatório de eleição, particularmente por fornecer material para investigação de agentes implicados em outras doenças granulomatosas relevantes no diagnóstico diferencial [1].

Curso Clínico e Tratamento

O curso clínico da sarcoidose é variável, podendo ocorrer desde resolução espontânea (dois terços dos casos) até evolução para doença crônica (em 10 a 30%), com progressão para acentuada disfunção do órgão acometido [23]. Em 85% dos casos, regressão espontânea ocorre nos primeiros dois anos de acompanhamento. Quando ocorre precocemente, indica bom prognóstico, sendo raras (8%) as recidivas após remissão espontânea – contra 74% de recidivas nas remissões induzidas por corticóide [21]. No estadió 1 pulmonar a taxa de resolução espontânea varia de 55 a 90%, de 40 a 70% no 2, de 10 a 20% no 3 e 0% no estadió 4. Persistência das anormalidades radiográficas por mais de 2 a 3 anos sugere evolução persistente ou crônica [21].

Alguns achados clínicos têm implicação prognóstica. A síndrome de Löfgren tem excelente evolução, com remissão espontânea superior a 85%

[1,2,21]. Por outro lado, fatores clínicos relacionados a prognóstico desfavorável incluem idade de início dos sintomas superior a 40 anos, raça negra, hipercalcemia, doença extrapulmonar, lúpus pérmio, esplenomegalia, infiltrado pulmonar na radiografia, uveíte crônica, lesões ósseas císticas e baixa renda familiar.

A decisão de iniciar o tratamento, e de como fazê-lo, depende de quais órgãos estão acometidos e da intensidade da lesão – ou seja, o tratamento deve ser individualizado [26]. Como a sarcoidose pode ser oligo ou assintomática e ter resolução espontânea, em muitos casos um período de observação pode ser válido [23]. Além disso, o impacto do tratamento na evolução da doença permanece controverso [26]. Assim, no diagnóstico inicial é necessária a identificação dos órgãos afetados e sua intensidade.

A presença de acometimento cardíaco, neurológico, ocular, renal e hipercalcemia são sempre indicações de tratamento [26]. O envolvimento pulmonar é uma indicação relativa de tratamento, sendo indicado na presença de alteração funcional ($CVF < 70\%$), piora funcional após período de observação (queda $> 15\%$ da CVF ou VEF1, $> 10\%$ CPT e 20% da DCO, hipoxemia em repouso ou esforço) ou aparecimento de sintomas respiratórios [27]. Assim, o estágio 1 raramente requer tratamento além da medicação sintomática.

Os corticóides são a principal opção terapêutica, enquanto imunossupressores ou imunomoduladores são utilizados quando ocorre falência ou efeitos colaterais dos corticóides [26].

A dose e a duração adequadas de corticóide não foram estabelecidas em ensaios clínicos. No entanto, para a maioria dos pacientes, 20 a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente, contínua ou em dias alternados, é suficiente [23]. Doses mais elevadas podem ser apropriadas para acometimento cardíaco ou neurológico. Resposta clínica, geralmente evidente em 4 a 8 semanas, deve ser avaliada até o terceiro mês. Havendo melhora, a dose deve ser gradualmente reduzida para 5 a 15mg/dia em meses, mantendo-se o tratamento por 9 a 12 meses. Ausência de resposta em três meses indica, geralmente, má aderência ao tratamento, dose insuficiente ou, raramente, resistência intrínseca a corticóides. Corticóides inalatórios podem ter um papel, particularmente entre os pacientes estáveis, mas com tosse ou outras manifestações de hiperreatividade brônquica [28].

Dentre os imunossuppressores o metotrexate (15 a 25mg/semanal) ou azatioprina 100 a 150 mg/dia podem ser utilizados como substitutos ou como adjuvantes (poupadores) de corticóides [29]. O metotrexate é o citotóxico mais bem documentado para tratamento de sarcoidose, sendo efetivo em até 60% dos casos, principalmente como poupador de corticóide [30].

Agentes antimicrobianos como a hidroxicloroquina (200mg duas vezes por dia) e a cloroquina têm sido utilizadas com sucesso para controle da hipercalcemia, doença cutânea e acometimento neurológico. Resposta ao uso de tetraciclina tem sido reportada [29].

Supressores da produção do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), como a talidomida e a pentoxifilina, têm sido utilizados, principalmente em sarcoidose cutânea [29]. Quanto aos agentes biológicos anti-TNF- α , o

etanercept não demonstrou bom resultado em estudos iniciais, mas o infliximab encontra suporte em relatos e pelo menos um ensaio clínico [31], sendo uma opção para doença resistente.

O transplante pulmonar é uma opção para pacientes com doença avançada, sem perspectiva de benefício com tratamento medicamentoso. Cerca de 3% de todos os transplantes de pulmão são realizados em pacientes com sarcoidose, podendo a doença recorrer no órgão transplantado [32].

Prognóstico

A mortalidade na sarcoidose é inferior a 5%, principalmente por complicações pulmonares e cardíacas, mas a morbidade e limitação ocasionadas pela doença crônica são bem mais expressivas [21,24].

Embora haja alguma variação, a maioria das coortes de pacientes com sarcoidose mostra que na maioria dos pacientes a doença evolui favoravelmente e entra em remissão [23]. Em cerca de 25%, a doença tem um curso progressivo, e pode evoluir com grave e limitante disfunção respiratória, hemodinâmica ou de outros sistemas.

Hipertensão pulmonar

Uma das complicações da sarcoidose é o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) [23].

A HP é uma condição de causas variadas, caracterizada pela elevação da pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg em repouso, ou 30mmHg no exercício [33]. A HP tem diversos gatilhos, mas uma vez iniciado o processo, ela cursa com injúria e disfunção do endotélio vascular pulmonar e variados graus de fibrose intimal, proliferação da camada muscular das arteríolas pulmonares (hipertrofia da camada média) e trombose *in situ*. O progressivo aumento da resistência vascular pulmonar e da pressão arterial pulmonar culmina com falência ventricular direita, redução do débito cardíaco e morte. Embora tenha prognóstico geral reservado, a HP experimentou, nas últimas duas décadas, enormes avanços em termos de conhecimento em fisiopatologia, etiopatogenia, história natural da doença, investigação diagnóstica, prognóstico e tratamento.

Historicamente, o progresso da compreensão da HP deu-se com o desenvolvimento e a popularização da técnica de cateterização da artéria pulmonar, em paralelo com o avanço na pesquisa molecular e a entendimento dos mecanismos do controle da circulação pulmonar [34]. De fato, as diretrizes internacionais para diagnóstico e tratamento da HP reforçam a necessidade de estudo hemodinâmico por cateterização da artéria pulmonar para o adequado diagnóstico da HP [33]. O estudo hemodinâmico invasivo permite a medida direta da pressão da artéria pulmonar, a quantificação do débito cardíaco e o cálculo da resistência

vascular pulmonar. Informações adicionais, como a pressão pós-capilar pulmonar, inferida pela pressão de oclusão da artéria pulmonar, são importantes para a caracterização da HP como arterial ou pós-capilar.

Do Primeiro Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (Genebra, 1973), onde surgiu a primeira proposta de classificação com base etiológica, até o Quarto Simpósio Mundial (Dana Point, 2008), a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e a disponibilidade de medicações específicas causaram grande interesse na literatura. O entusiasmo se deve à boa resposta em termos de sobrevida e qualidade de vida, nos casos de hipertensão arterial pulmonar idiopática ou associada à esclerose sistêmica progressiva [35,36]. No entanto, a interface da HP com doenças parenquimatosas pulmonares oferece muitas perguntas clinicamente relevantes, e a evolução da doença em grupos particulares de pacientes pneumopatas precisa ser mais bem compreendida.

A Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar [33], revista em 2008, divide a etiologicamente a Hipertensão Pulmonar em cinco grandes grupos de causas: 1) aquelas relacionadas à hipertensão arterial pulmonar (HAP), incluindo, entre outras, a HAP idiopática, as formas familiares, as relacionadas com doença do tecido conectivo e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida – HIV; 2) a HP pós-capilar, ou decorrente do aumento da pressão venosa pulmonar por falência ventricular esquerda; 3) a HP decorrente das doenças pulmonares avançadas e hipoxemia; 4) a hipertensão pulmonar tromboembólica; e 5) HP de mecanismo incerto ou multifatorial, grupo no qual se encontra a sarcoidose.

Na sarcoidose, os mecanismos etiopatogênicos da HP são múltiplos e complexos, incluindo aumento da resistência pré-capilar, aumento da pressão pós-capilar por falência ventricular esquerda e hipoxemia crônica nas formas avançadas. Com base em relatos de caso, a literatura atribui o desenvolvimento de HP nos pacientes com sarcoidose à fibrose com hipoxemia [37], ao envolvimento granulomatoso das arteríolas ou veias pulmonares [38, 39,40], ou à compressão de artérias pulmonares proximais por linfonodos hilares [41]. Numa série de casos de hipertensão pulmonar associada à sarcoidose, Nunes et al. Separaram os pacientes em dois grupos (estadio 4 e estadios 0, 1, 2 ou 3). Os autores enfatizaram as diferenças entre esses dois fenótipos, sugeriram uma vasculopatia específica da sarcoidose (não demonstrada histologicamente), mostraram compressão de artérias por linfonodos (2 de 5 pacientes) e, mais importante, a presença de doença veno-oclusiva (5/5) nos pulmões de pacientes submetidos a transplante. Em cinco anos, 59% dos pacientes relatados na série foram transplantados ou faleceram, sugerindo prognóstico reservado da hipertensão pulmonar associada à sarcoidose.

A caracterização clínica e eletrocardiográfica de doentes com sarcoidose avançada e *cor pulmonale* é conhecida desde o final da década de 1970 [43]. Relatos de caso apontavam a sarcoidose como uma causa rara e eventualmente reversível de hipertensão pulmonar [44], e um estudo ecocardiográfico e hemodinâmico de 1983 demonstrou que a prevalência poderia ser muito maior em pacientes com sarcoidose avançada [45]. Em 1990, Gluskowski J et al. [46] estudaram alterações hemodinâmicas no

repouso e em exercício, em 24 pacientes com sarcoidose graus 2 e 3. Seu artigo relata aumento anormal da pressão de artéria pulmonar com o exercício em 18 pacientes, e HP no repouso foi verificada em três pacientes. Houve modificação de parâmetros hemodinâmicos em metade dos pacientes após um ano de tratamento com corticóide.

Em 2006, Handa et al. [47] verificaram a prevalência de 5,7% de hipertensão pulmonar em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de sarcoidose num serviço especializado, no Japão. Até aqui, esse é o único estudo transversal de rastreamento da hipertensão pulmonar associada à sarcoidose. No entanto, o diagnóstico de HP foi feito por ecocardiografia, sem confirmação por avaliação hemodinâmica da circulação pulmonar. Considerou-se diagnóstico de HP a pressão sistólica estimada da artéria pulmonar (PSAP) ≥ 40 mmHg. Mostrou-se que a capacidade pulmonar total está independentemente relacionada ao diagnóstico de hipertensão pulmonar, embora a correlação seja fraca. Poucas características tomográficas foram estudadas, e nenhum marcador laboratorial foi testado no diagnóstico de HP naqueles pacientes.

Em estudo retrospectivo, revisando dados clínicos e hemodinâmicos armazenados, Shorr et al [48] mostraram que a incidência de hipertensão pulmonar chega a 73,8% em pacientes com sarcoidose em fila de transplante. O mesmo grupo identificou a elevação da pressão pulmonar média como um marcador independente de mortalidade nesses pacientes [49].

Em outro importante estudo retrospectivo, Sulica et al. [37] estudaram os achados clínicos, radiológicos e espirométricos de pacientes com sarcoidose com e sem HP, separados por ecocardiografia sem confirmação por hemodinâmica (PSAP $\geq$ 40 mmHg). Os autores demonstraram predomínio do estadio radiológico 4 e valores mais baixos de variáveis espirométricas e difusão no grupo com HP, sugerindo ser o surgimento desta uma consequência da doença pulmonar avançada e da hipoxemia. No entanto, os mesmo autores verificaram que, entre os pacientes com sarcoidose e HP, 29% tinham estadios radiológicos precoces (5, 5 e 19%, para os estadios 0, 1 e 2, respectivamente). A doença parenquimatosa avançada não pode ser imputada como a causa da HP nesses pacientes.

Dentre os estudos que realizaram confirmação dos casos de HP por avaliação hemodinâmica, merece atenção o artigo publicado em 2010 por Bourbonnais e Samavati [50]. Esse estudo retrospectivo, desenhado para encontrar preditores clínicos de HP em pacientes com sarcoidose, encontrou-se uma frequência de HP de 14%. Nessa série, o estudo hemodinâmico invasivo havia sido indicado por um de dois critérios diferentes: PSAP $\geq$ 40 mmHg ou teste de caminhada “repetidamente anormal”. A natureza retrospectiva pode gerar um viés de seleção, com elevação espúria da prevalência encontrada. Como a avaliação ecocardiográfica e hemodinâmica não são indicadas de rotina para todos os pacientes, a própria existência desses dados em prontuário pode segregar pacientes mais graves.

No Brasil, embora haja dados clínicos e imaginológicos provenientes de séries de casos de sarcoidose, não há estudo publicado sobre a prevalência de HP em pacientes com sarcoidose [51,52].

O prognóstico da HP associada à sarcoidose, foi objeto de estudo de Baughman et al. [53], em estudo retrospectivo publicado em 2010. Revisando o seguimento de 130 pacientes com sarcoidose submetidos à cateterização da artéria pulmonar, os autores definiram três grupos: pacientes com HP sem aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pacientes com HP e aumento da POAP e pacientes sem HP. Os pacientes com HP tiveram maior risco de óbito quando comparados aos pacientes sem HP. Dentre os pacientes com HP, aqueles com POAP normal (hipertensão arterial pulmonar) tiveram pior prognóstico do que os pacientes com HP e POAP elevada (HP pós-capilar por falência ventricular esquerda). Este estudo reforça a importância da cateterização da artéria pulmonar para o adequado diagnóstico da HP.

Em resumo, o desenvolvimento de HP, portanto, parece ter grande relevância clínica em pacientes com sarcoidose e pode ocorrer também em estádios precoces da doença. No entanto, a real prevalência da hipertensão pulmonar em pacientes ambulatoriais é controversa na literatura internacional, pelas limitações metodológicas dos estudos disponíveis. Por outro lado, é consensual que a ocorrência de HP não está restrita a pacientes com doença avançada, refletindo a provável natureza multicausal da HP na sarcoidose. Nesse contexto, o surgimento de um marcador

laboratorial para o diagnóstico de HP em pacientes com sarcoidose seria de imediata aplicação clínica.

Os peptídeos natriuréticos

Possíveis marcadores de HP ainda não testados em pacientes com sarcoidose são os peptídeos natriuréticos. Os peptídeos natriuréticos são sintetizados e liberados pelos miócitos dos átrios e ventrículos, em resposta à distensão de suas paredes e ao aumento das pressões de enchimento [54]. O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é sintetizado principalmente nos ventrículos, na forma de um precursor, o pro-BNP, o qual é enzimaticamente clivado a BNP e um fragmento N-terminal, o NT-proBNP, biologicamente inativo. O BNP é um peptídeo de 32 aminoácidos, cujo efeito biológico é a natriurese, relaxamento da musculatura vascular e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, contrabalançando seus efeitos na volemia [55].

Tanto o BNP quanto o NT-proBNP mostraram utilidade clínica no diagnóstico [56] e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca [57], bem como no prognóstico de isquemia miocárdica [58].

Nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, os peptídeos natriuréticos mostraram correlação com classe funcional [59], *status* hemodinâmico [60], prognóstico [61] e resposta ao tratamento em hipertensão pulmonar [62].

Como potencial exame diagnóstico, o NT-proBNP foi testado como marcador de hipertensão pulmonar numa população com esclerose

sistêmica progressiva [63]. Na mesma linha, Leuchte et al. mostraram que o BNP elevado discrimina casos com HP numa amostra de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [64].

A despeito dos testes iniciais em doenças intersticiais como a esclerose sistêmica progressiva e fibrose pulmonar idiopática, os peptídeos natriuréticos não foram estudados como marcadores de hipertensão pulmonar na sarcoidose, entidade mais prevalente. Se capazes de diagnosticar os casos de HP entre os pacientes ambulatoriais com sarcoidose, os peptídeos natriuréticos poderiam tornar-se exames relevantes na avaliação rotineira dos pacientes ambulatoriais com sarcoidose.

Quer utilizando um possível marcador sérico (ainda não definido) para rastreamento, quer utilizando estratégias de investigação já consagradas, como avaliação ecocardiográfica (seguida de avaliação hemodinâmica nos casos indicados), diagnosticar corretamente HP é o passo inicial para estabelecer uma estratégia de acompanhamento e tratamento da hipertensão pulmonar associada à sarcoidose. Conhecer a prevalência de HP em pacientes com sarcoidose é um passo desse processo.

Objetivos

2.1 Objetivo primário

Verificar a prevalência de hipertensão pulmonar na população de pacientes com sarcoidose acompanhados no Ambulatório de Pneumopatias Intersticiais da Disciplina de Pneumologia, InCor - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).

2.2 Objetivos secundários

Comparar dados clínicos, funcionais, radiológicos e ecocardiográficos selecionados entre os pacientes com e sem hipertensão pulmonar.

Comparar os níveis séricos do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) entre os pacientes com e sem hipertensão pulmonar.

Correlacionar medidas fornecidas pelo ecocardiograma com medida da pressão da artéria pulmonar, verificada por cateterização da artéria pulmonar.

Casuística e Método

3.1 Aspectos éticos

O projeto deste estudo foi avaliado e aprovado pelas Comissões de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas do Instituto do Coração e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo número 0870/07).

3.2 População estudada

Foram listados, a partir dos prontuários, todos os pacientes com sarcoidose acompanhados no Ambulatório de Pneumopatias Intersticiais da Disciplina de Pneumologia do InCor-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.3 Desenho do estudo

Estudo transversal de prevalência.

3.4 Recrutamento dos pacientes

Os pacientes foram convidados para o estudo por telefone, usando-se os números constantes no prontuário eletrônico do Hospital, fornecidos pelos próprios pacientes por ocasião de sua matrícula. Em paralelo ao recrutamento telefônico, os pacientes foram convidados pessoalmente, por ocasião de seu comparecimento ao ambulatório para consulta. O recrutamento ocorreu entre setembro de 2008 e setembro de 2010.

3.5 Tamanho da amostra

Na ocasião do início do estudo, havia cerca de 160 pacientes ativos no Ambulatório de Sarcoidose da Disciplina de Pneumologia do InCor-HCFMUSP. Estimou-se a prevalência de hipertensão pulmonar em 6 e 10% [47]. Supondo-se que todos os pacientes teriam a mesma chance de participar do estudo, aceitando-se um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$), calculou-se uma amostra de 54 a 73 pacientes.

3.6 Critérios de Inclusão

1. Diagnóstico clínico, radiológico e anatomopatológico (granuloma com pesquisas microbiológicas negativas) de sarcoidose, conforme o consenso da *American Thoracic Society* (ATS) [1]
2. Estabilidade clínica nos últimos três meses (ausência de internação hospitalar).
3. Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido para a participação do projeto.

3.7 Critérios de Exclusão

1. Idade inferior a 18 anos
2. Gravidez
3. Doença psiquiátrica sem controle adequado ou com disfunção cognitiva.

3.8 Avaliação clínica e revisão do prontuário

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a uma entrevista clínica e revisão de prontuário, para coleta dos dados abaixo.

Dados antropométricos: peso e altura, calculados índice de massa corpórea (IMC) e superfície corporal total.

Dados clínicos:

- Hábito tabágico: informação colhida do paciente, definindo-se as categorias: 1. tabagista atual (qualquer consumo nos últimos 12 meses), 2. ex-tabagista (último consumo há mais de 12 meses), 3. não-tabagista (pacientes que nunca fumaram).
- Tempo de doença: dado colhido do prontuário (data da biópsia diagnóstica), confirmado com o paciente.
- Acometimento orgânico da sarcoidose em qualquer ponto da evolução do paciente: dado colhido do prontuário, considerando-se as definições descritas na literatura [1,20]. Os diagnósticos eram listados para cada paciente e o número de acometimentos definido a seguir.
- Comorbidades: enumeração de eventuais comorbidades do paciente no momento da inclusão no estudo. Dado colhido do prontuário.
- Oxigenoterapia domiciliar prescrita por médico: dado colhido do prontuário, confirmado com o paciente.

- Medicamentos utilizados pelo paciente no momento da inclusão no estudo. Informação colhida do prontuário e confirmada com o paciente. Foram definidas 4 categorias:
 - Uso de imunobiológicos, com ou sem outras medicações descritas abaixo:
 - Uso de pulsoterapia de metilprednisolona, ou medicações imunossupressoras antimetabólicas (metotrexate, azatioprina etc.), sem uso de imunobiológicos e com ou sem uso de corticóides sistêmicos ou inalatórios
 - Uso de corticóides orais, em qualquer dose, na ausência de imunobiológicos, pulsoterapia e medicações imunossupressoras, com ou sem uso de corticóides inalatórios
 - Sem medicação específica: nesta categoria foram incluídos pacientes sem medicação, ou em uso de corticóide inalatório, cloroquina ou hidroxicloroquina, ou antiinflamatórios não hormonais.
- Medicamentos previamente utilizados pelo paciente, em qualquer momento da evolução de sua doença. Informação colhida do prontuário. As categorias dessa variável foram definidas como 1 – imunobiológicos, 2 – imunossupressores, 3 – corticóides orais ou 4 – sem medicação específica.

- Interrupção do trabalho por causa da sarcoidose: se, em qualquer momento da evolução da sua doença, o paciente precisou parar de trabalhar durante mais de duas semanas consecutivas, por causa dos sintomas ou de internação ocasionada pela sarcoidose. Informação colhida do paciente.

3.9 Realização dos exames

- Provas de função pulmonar

As provas de função pulmonar completa foram realizadas no Laboratório de Função Pulmonar da Disciplina de Pneumologia, no Instituto de Coração –InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os testes foram realizados em dois aparelhos idênticos, pela equipe do laboratório. O software utilizado foi o *Breese 6.3*. A espirometria foi realizada com o *Elite DX^R Med Graphics Corporation* – St Paul, MN, EUA. Os volumes pulmonares e a medida de difusão de monóxido de carbono (DLCO) foram efetuados com o pletismógrafo *1085 Elite D Med Graphics Corporation* – St. Paul, MN, EUA. As manobras foram realizadas de acordo com as diretrizes internacionais de padronização dos testes de função pulmonar [65-67]. Foram analisados os valores absolutos e relativos das medidas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁), relação VEF₁ /CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, difusão do monóxido de carbono (DLCO). Os valores relativos foram

ajustados para idade, sexo e estatura, de acordo com os preditos para a população brasileira [68, 69].

- Radiografia e tomografia computadorizada do tórax

Os pacientes foram submetidos à radiografia do tórax e tomografia computadorizada de alta resolução, em inspiração máxima, sem administração de contraste. A tomografia de alta resolução foi obtida com o colimador de 1,5mm. As imagens foram recuperadas e analisadas com o *Sistema Philips iSite Picture Archiving and Communication System (PACS)*, *Philips Medical Systems, BG Healthcare Informatics, Foster City, CA, EUA*.

Pela radiografia do tórax em pósterio-anterior, foi definida a variável estadiamento radiológico da sarcoidose.

Pela tomografia do tórax de alta resolução, seguindo definição internacional de achados tomográficos [70] e a nomenclatura brasileira [71], definiram-se as seguintes variáveis dicotômicas (presença/ausência):

1. linfonodomegalias hilares
2. linfonodomegalias hilares > 1,5cm
3. linfonodomegalias mediastinais
4. linfonodomegalias mediastinais > 1,5cm
5. linfonodomegalias hilares ou mediastinais
6. linfonodomegalias hilares ou mediastinais (diâmetro maior que 1,5cm)
7. nódulos

8. massas
9. bandas parenquimatosas
10. distorção da arquitetura
11. opacidade em vidro fosco
12. espessamento de septos interlobulares
13. faveolamento
14. micronódulos centrolobulares
15. aprisionamento aéreo
16. alteração parenquimatosa extensa sugestiva de fibrose: variável composta, considerada positiva/presente na ocorrência simultânea de pelo menos 3 dos achados enumerados de 8 a 13.

- Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos a ecodopplercardiograma transtorácico, no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de setembro de 2008 a setembro de 2010. Todos os exames da triagem inicial foram realizados por um único observador, com o mesmo aparelho – *HP Sonos 5500 – Philips Medical Systems Company*, Bothell, WA, EUA utilizado para a aquisição das imagens transtorácicas com um transdutor de 3 MHz. Para eventual revisão

e coleta de informações adicionais, todos os exames ecocardiográficos foram gravados em VHS.

Os pacientes foram mantidos em repouso por pelo menos 60 minutos antes do exame. A técnica do exame incluiu as janelas obtidas com o paciente em decúbitos lateral esquerdo e dorsal, e as medidas foram feitas seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia [72].

A fração de ejeção foi determinada pelo método de Teichholz. O fluxo mitral foi obtido por dopplerfluxometria pulsátil em corte apical 4 câmaras, com a amostra de volume posicionada nas bordas dos folhetos valvares, com filtro e redução do ganho para obter melhor definição do fluxo. Foram medidos o tempo de desaceleração rápida do fluxo diastólico, o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV), o tempo de desaceleração (TD) e os picos de velocidade das ondas E e A, e calculada a relação E/A. Com uso do doppler tecidual, foram medidas as ondas E', A' e desaceleração do fluxo, nas paredes septal, lateral, anterior, inferior e do ventrículo direito, com cálculo das razões E'/A' e E/E'. Os dados do doppler tecidual foram utilizados para verificar a presença de disfunção diastólica, seguindo a diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia [73-75].

As variáveis volumétricas foram corrigidas (indexadas) pela superfície corpórea.

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PAPS) foi estimada por meio da medida da velocidade máxima do refluxo pela válvula tricúspide (VRT), conforme a fórmula de Bernouille, a seguir:

$$PSVD = 4 \times (VRT)^2 + PAD$$

Onde:

PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito

VRT^2 = quadrado da velocidade máxima do refluxo da válvula tricúspide em metros por segundo, medido pelo doppler

PAD = pressão do átrio direito (estimada pelo grau de colabamento da veia cava superior na inspiração profunda).

A aferição do refluxo foi efetuada nos cortes ecocardiográficos pósterio-anterior (eixos curto e longo) e apical, sendo considerado o maior valor [76].

O rastreamento dos casos de possível hipertensão pulmonar foi realizado por meio do valor da VRT obtido na avaliação ecocardiográfica. Os pacientes foram divididos, de acordo com o valor VRT, em dois grupos: $VRT < 2,5$ (pacientes com hipertensão pulmonar improvável) e $VRT > 2,5$ (pacientes com possível hipertensão pulmonar).

Seguindo os modelos de rastreamento de HP previamente publicados [77-79], os pacientes com velocidade de refluxo tricúspide maior ou igual a 2,5m/s foram encaminhados para medida direta das pressões vasculares pulmonares, por cateterismo da artéria pulmonar.

- Dosagem de BNP

Foi coletada uma amostra de sangue de cada paciente, para dosagem do peptídeo natriurético tipo B (BNP). A amostra foi coletada poucas horas antes da realização do ecocardiograma, com o paciente em repouso há pelo menos 60 minutos. Cada amostra foi centrifugada, e o soro, devidamente identificado, foi estocado a -70 °C, no Laboratório de Patologias Pleurais, para processamento posterior. A dosagem do BNP em todas as amostras foi realizada no Laboratório do InCor, com o mesmo kit. Foi utilizado o imuno-ensaio *Triage* (*Biosite Incorporated*, San Diego, CA, EUA).

- Cateterismo de Câmaras Cardíacas Direitas e Artéria Pulmonar

Como previamente exposto, os pacientes com $VRT > 2,5 \text{ m/s}$ foram considerados, de acordo com a diretriz de hipertensão pulmonar, considerados casos suspeitos de hipertensão pulmonar e se submeteram a estudo invasivo da artéria pulmonar [77-79].

O cateterismo foi realizado na unidade de hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Utilizou-se cateter Swan-Ganz, 7F (Edwards, Irvine, CA, EUA), introduzido por punção da veia jugular interna ou inguinal, sob anestesia local. O cateter foi posicionado na zona 3 de West, com adequação da posição verificada por meio da variação da pressão diastólica da artéria pulmonar em relação à variação da pressão de oclusão da artéria pulmonar com o ciclo respiratório.

A monitorização das pressões, do débito cardíaco e do traçado eletrocardiográfico foi realizada com aparelho *Hewlett-Packard M1176-A* (*Hewlett-Packard, Waltham, MA, EUA*), sempre após calibração do monitor de pressão.

Os dados de pressão do átrio direito (PAD), pressões sistólica (PAPs) e diastólica (PAPd) da artéria pulmonar, pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), e pressões do ventrículo direito, bem como a frequência cardíaca, foram obtidos diretamente do traçado do monitor, uma vez impresso. Os traçados foram obtidos com o paciente em posição ventilatória de repouso, após uma inspiração seguida de expiração passiva.

A pressão média da artéria pulmonar foi derivada com a fórmula:

$$PAPm = [PAPs + (2 \times PAPd)] / 3$$

Sendo:

PAPm – pressão média da artéria pulmonar

PAPs – pressão sistólica da artéria pulmonar

PAPd – pressão diastólica da artéria pulmonar

A mensuração do débito cardíaco (DC) foi realizada por meio da técnica de termodiluição: injeções repetidas de 10 ml de soro fisiológico à temperatura ambiente, em qualquer fase do ciclo respiratório, até obtenção de 3 medidas com variação menor que 10%. Foi considerada a média das 3 medidas.

O gradiente de pressão transpulmonar (GPT) foi calculado diminuindo-se a pressão de oclusão da artéria pulmonar da pressão pulmonar média:

$$GTP = PAPm - POAP$$

Onde:

GTP – gradiente de pressão transpulmonar

PAPm – pressão média da artéria pulmonar

POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar

A resistência vascular pulmonar (RVP) foi obtida com a fórmula:

$$RVP = (PAPm - POAP) / DC$$

Sendo:

RVP – resistência vascular pulmonar

PAPm – pressão média da artéria pulmonar

POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar

DC – débito cardíaco

As medidas do débito cardíaco e da resistência vascular pulmonar foram corrigidas pela superfície corpórea e referidas como Índice Cardíaco (IC) e Resistência Vascular Pulmonar Indexada (RVPI).

Foi considerado diagnóstico de hipertensão pulmonar o achado de pressão média da artéria pulmonar pressão média de artéria pulmonar maior que 25 mmHg ($PAPm \geq 25$ mmHg). O valor de PAOP definidor de HP pós-capilar foi de 15 mmHg.

3.10 Análise Estatística

A análise estatística considerou duas definições dos grupos, com objetivos diferentes:

1. Critério ecocardiográfico: os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a velocidade de regurgitação tricúspide:
 - a. $VRT < 2,5$ m/s (hipertensão pulmonar improvável)
 - b. $VRT \geq 2,5$ m/s (hipertensão pulmonar possível – candidatos a cateterismo da artéria pulmonar).

2. Critério diagnóstico hemodinâmico de hipertensão pulmonar:
 - a. Pacientes com HP: $VRT \geq 2,5$ m/s e pressão média da artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg;
 - b. Pacientes sem HP: incluindo todos os pacientes com $VRT < 2,5$ m/s mais os pacientes com $VRT \geq 2,5$ m/s, porém com PAPm < 25 mmHg no estudo invasivo.

Os grupos foram comparados em relação às variáveis clínicas, radiológicas, tomográficas e espirométricas descritas, além do valor do BNP.

As variáveis qualitativas foram expressas na forma de frequências (simples ou relativas), enquanto as variáveis numéricas foram expressas em média, mediana, desvio-padrão, valores máximo e mínimo.

Para comparar os dois grupos em relação às variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui quadrado ou, em caso de frequências inferiores 5, o teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes. Para as variáveis com distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A correlação de Pearson com as pressões sistólica e média da artéria pulmonar foi testada para a pressão sistólica estimada pelo ecocardiograma e a velocidade de refluxo tricúspide.

Comparando-se o critério diagnóstico de $PSAP \geq 40$ mmHg com o diagnóstico efetivo de hipertensão pulmonar ($PAPm \geq 25$ mmHg), calculou-se a sensibilidade, especificidade e valores positivos e negativos do corte $PSAP \geq 25$ mmHg para o diagnóstico de hipertensão pulmonar.

O nível de significância adotado em todos os testes foi 0,05.

O programa estatístico utilizado foi o Sigma Stat 3.5 (*Systat Software Inc*).

Resultados

De 163 pacientes em acompanhamento ativo no ambulatório, com diagnóstico de sarcoidose:

- 41 não puderam ser contactados por telefone (5 números ausentes, 36 desatualizados no registro eletrônico);
- 4 não preencheram critérios da ATS para o diagnóstico: tinham diagnósticos alternativos (asma com micronódulos sem demonstração histológica; granulomatose hepática não sarcoídea; fibrose pulmonar idiopática; silicose);
- 3 recusaram participar;
- 13 eram de fora de São Paulo, e não compareceram aos exames;
- 30 faltaram repetidamente à realização do ecocardiograma já marcado, justificando as ausências por problemas relacionados ao transporte, trabalho ou ao horário do exame;
- 72 fizeram eco e constituem a amostra.

Foram incluídos 72 pacientes no estudo. A caracterização clínica e laboratorial dos pacientes está exposta na Tabela 1.

Figura 1 - Resumo do estudo

Caracterização dos pacientes

Participaram do estudo 72 pacientes, 50 (69,4%) do sexo feminino. A média de idade foi de $54,5 \pm 12,6$ anos, variando entre 31 e 81 anos. Todos os pacientes tinham diagnóstico de sarcoidose pelos critérios da ATS [1].

A maioria (63%) dos pacientes foi constituída por não-fumantes.

Caracterização da doença

A duração média da doença de $9,2 \pm 6,1$ anos, variando de 0 a 25 anos.

Cerca de 62% dos pacientes tinham, em algum momento da evolução da doença, parado de trabalhar por mais de 14 dias consecutivos por causa da sarcoidose.

O número de lesões extrapulmonares foi $1,6 \pm 1,1$, variando de 0 a 5. O acometimento pulmonar foi o mais prevalente, presente em 66 dos 72 pacientes (91,7%) (Gráfico 1).

Tratamentos utilizados

Nenhum dos pacientes do estudo havia sido tratado com imunobiológicos. Pouco mais de 15% dos pacientes vinham tomando algum imunossupressor para tratamento da sarcoidose (com ou sem corticóide associado), 25 (34,7%) tomavam corticóide oral sem imunossupressor, e 36 (50%) não tomavam nenhuma das duas drogas.

A pesquisa sobre tratamentos prévios mostrou que 26% já haviam tomado imunossupressores em algum ponto da evolução da doença. Por

outro lado, 19,4% nunca tinham tomado imunossupressores ou corticóide sistêmico. Três pacientes (4,1%) estavam em uso de oxigênio domiciliar.

Dosagem de peptídeo atrial tipo B

A dosagem de BNP foi realizada em todos os pacientes, no dia do ecocardiograma. A mediana foi 11,5 pg/ml, variando de 1 a 150 pg/ml, com distribuição não paramétrica.

Radiologia

Radiografias de 71 pacientes foram analisadas. A distribuição dos pacientes quanto ao estadiamento radiológico mostrou, nos estadios 0, 1, 2, 3 e 4, respectivamente, as seguintes prevalências: 28,2%, 16,9%, 23,9%, 15,5% e 15,5%. Houve maior frequência das formas iniciais – 0 a 2 (69%) sobre os estadios mais avançados – 3 e 4(31%).

Função pulmonar

Ao todo, 68 pacientes fizeram as provas de função pulmonar (três faltaram ao exame, uma conseguiu não realizar as manobras). Os volumes pulmonares, a despeito das médias normais, variaram de distúrbios ventilatórios moderados a valores supranormais. A CVF variou de 45,9 a 128,9%, com média $85,9 \pm 16,5\%$. A difusão de monóxido de carbono (DLCO%) variou de 21,4 a 116,1%, com média $76,7 \pm 17,7$.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes

1. Dados clínicos (n=72)			
Idade (anos):	54,5 ± 12,6	Min 31; Max 81	
Sexo (masculino/feminino):	22/50		
IMC (kg/m ²):	27,6 ± 4,6	Min: 18,7 Max: 42,9	
ASC (m ²):	1,75 ± 0,18	Min: 1,33 Max: 2,28	
Tabagismo (atual/ex/nunca):	2/23/47		
Oxigenioterapia domiciliar (sim/não):	3/69		
Tempo de doença (anos):	9,2 ± 6,1	Min: 0 Max: 25	
Número de sistemas acometidos:	2,5 ± 1,1	Min: 1 Max: 6	
Nº lesões extrapulmonares:	1,6 ± 1,1	Min: 0 Max: 5	
Medicação atual – sarcoidose:			
. IS/CO/SM:	11/25/36		
Medicação prévia – sarcoidose:			
. IS/CO/SM:	19/39/14		
Nº de Comorbidades:	0,78 ± 0,89	Min: 0 Max: 4	
Parou de trabalhar > 15 dias (sim/não)	45/27		
2. Exames laboratoriais (n=72)			
Dosagem de BNP - Md (25%;75%)	11 (7,25;20,75)	Min: 1 Max: 150	
3. Dados radiológicos:			
Estadiamento radiológico n=71 (0/1/2/3/4):	20/12/17/11/11		
Tomografia Computadorizada (n=62):			
Alteração parenquimatosa (sim/não):	40/22		
Grandes linfonodos (sim/não):	21/41		
4. Prova de função Pulmonar (n=68):			
• CVF%:	85,9 ± 16,5	Min: 45,9 Max: 128,9	
• VEF ₁ %:	82,7 ± 15,1	Min: 47,2 Max: 116,2	
• VEF ₁ /CVF:	96,8 ± 8,8	Min: 70,0 Max: 115,8	
• CPT%:	89,7 ± 14,9	Min: 45,5 Max: 124,0	
• VR%	103,1 ± 26,1	Min: 44,5 Max: 178,8	
• VR/CPT:	50,4 ± 38,3	Min: 14,8 Max: 153,2	
• DLCO%:	76,7 ± 17,7	Min: 21,4 Max: 116,1	

ASC – Área de superfície corpórea; BNP - Peptídeo natriurético tipo B; CO – Corticóides orais; CPT – Capacidade pulmonar total; CVF – Capacidade vital forçada; DLCO – Difusão do monóxido de carbono; MC – Índice de massa corpórea; IS – Medicação imunossupressora; SM – Sem medicação específica para a sarcoidose; TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução; VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro minuto, VR - Volume residual.

Gráfico 1 – Acometimento sarcoídeo por sistemas

Figura 2 – Aspectos radiológicos de pacientes estadiados como 1, 2, 3 e 4.

(Pacientes N°44, N°15, N°36, N°48)

Figura 3 – Aspecto tomográfico com achados de micronódulos, espessamento peribroncovascular, espessamento septal e discreto vidro fosco. (Paciente N°20)

Figura 4 – Linfonodomegalias mediastinais com calcificação. (Paciente N°44)

Figura 5 – Registro das curvas de função pulmonar. (Paciente N°16)

CVF – Capacidade vital forçada; CVL – Capacidade vital lenta; DLCO – Difusão do monóxido de carbono; Pleth: Pletismografia

Tabela 2 - Resultados do ecocardiograma

1. Velocidade do fluxo de regurgitação tricúspide:			
Avaliado nos 72 pacientes, variando de 0 a 3,7m/s			
2. Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (estimada), em mmHg:			
•	< 40	→	67
•	40– 50	→	4
•	> 50	→	1
3. Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE)(%):			
FEVE: Md 77% Mínimo-Máximo: 65-85%			
4. Evidência de Disfunção Diastólica (Doppler Tecidual):			
Disfunção Diastólica: 14/72 – 19,4% (IC 95% 10,3-28,5)			

Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado em todos os pacientes. Nenhum paciente do estudo teve fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 65%. Só dois pacientes tiveram FEVE < 70% (65 e 67%). A FEVE média dos 72 pacientes foi $76,9 \pm 3,7\%$.

A prevalência de achados sugestivos de doença diastólica foi de 19,4% (IC 95% 10,3-28,5) (Tabela 2).

O refluxo da válvula tricúspide foi averiguado em todos os pacientes, e variou de 0 a 3,7 m/s.

A pressão sistólica estimada da artéria pulmonar média entre os pacientes com VRT detectado foi de $32,3 \pm 9,3$ mmHg. A prevalência de (PSAP) > 40 mmHg foi de 6,9% (IC 95% 1,1-12,8%).

Comparação entre os grupos com VRT<2,5 m/s e VRT≥2,5 m/s

Os pacientes foram separados de acordo com a medida da velocidade do pico do refluxo tricúspide (VRT) em dois grupos: VRT<2,5 m/s (n=53) e VRT≥2,5 m/s (n=19).

Não houve diferença entre os grupos para as seguintes variáveis clínicas estudadas: sexo, idade, área da superfície corpórea, história tabágica, tempo de doença, número de acometimentos dos diversos sistemas pela sarcoidose, número de comorbidades e interrupção laboral. O uso de oxigênio domiciliar foi mais frequente entre os pacientes com VRT>2,5 m/s, embora essa diferença não tenha mostrado significância estatística. O índice de massa corpórea (IMC) foi estatisticamente superior entre os pacientes com VRT>2,5 m/s. O perfil das medicações em uso para sarcoidose no momento da inscrição do estudo e das medicações previamente utilizadas para sarcoidose foi estatisticamente diferente entre os grupos, com o grupo com VRT>2,5 m/s utilizando no momento, ou havendo utilizado em algum ponto da evolução da doença, medicações com mais atividade imunossupressora (Tabela 3).

Dentre as variáveis ecocardiográficas, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e presença de evidência de disfunção diastólica ao eco tecidual também não diferiram entre os grupos, com a natural exceção da pressão sistólica estimada da artéria pulmonar – PSAP, covariante da VRT (Tabela 3).

Os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) não diferiram entre os grupos.

O grupo $VRT \geq 2,5$ m/s mostrou tendência à ocorrência de estádios radiológicos mais avançados e menores volumes pulmonares, sem significância estatística (Tabela 4).

Quanto aos achados tomográficos testados, não houve diferença quanto ao padrão de acometimento linfonodal ou quanto aos achados parenquimatosos estudados, com a exceção da ocorrência de micronódulos (mais freqüentemente identificados no grupo com $VRT < 2,5$ m/s). (Tabela 5).

Figura 6 – Aspecto do refluxo tricúspide ao doppler. (Paciente Nº 29)

Tabela 3 – Comparação dos grupos de acordo com a velocidade de refluxo tricúspide: critérios clínicos e ecocardiográficos

	VRT < 2,5 m/s	VRT > 2,5 m/s
1. Dados clínicos	n=53	n=19
Idade (anos)	54,0 ± 12,7	55,6 ± 12,4 (p=0,64)
Sexo (Masculino/Feminino)	16/37	5/14 (p=0,98)
IMC (kg/m ²) (Md 25, 75)	26,9 (4,2; 5,8)	29,5 (5,3; 1,2) (p=0,04)
ASC (m ²)	1,74 ± 0,17	1,79 ± 0,21 (p=0,38)
Tabagismo (atual/ex/não):	2/17/34	0/6/13 (p=0,68)
O ₂ domiciliar (Sim/Não)	1/52	2/17 (p=0,17)
Tempo doença (Md 25, 75)	7,0 (5,0; 13,0)	9,0 (6,0; 12,0) (p=0,61)
Nº sist acom (Md 25, 75)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0) (p=0,89)
Nº lesões extrapulmonares:	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0) (p=0,93)
Medicação atual:		
IS/CO/SM:	2/21/30	9/4/6 (p<0,001)
Medicação prévia:		
IS/CO/SM:	7/33/13	12/6/1 (p<0,001)
Comorbidades (Md 25, 75):	0,5 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0) (p=0,58)
Interrupção laboral >14 dias:		
Sim/Não	28/25	12/7 (p=0,61)
2. Dados Ecocardiográficos	n=53	n=19
VRT (m/s) (Md 25, 75)	0 (0; 0,48)	2,9 (2,8; 3,2) (p=0,001)*
PSAP (mmHg)	25,7 ± 5,1	47,6 ± 8,5 (p<0,01)*
FEVE (%) (Md 25, 75)	76,5 (75,0; 78,5)	78,0 (75,0; 81,0) (p=0,25)
Disfunção Diastólica (S/N)	11/40	3/18 (p=0,74)
3. Dados laboratoriais		
BNP (Md 25, 75)	12,0 (6,5; 23,0)	10,0 (8,25; 19,5) (p=0,96)

ASC – Área de superfície corpórea; BNP - Peptídeo natriurético tipo B; CO – Corticóides orais; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC – Índice de massa corpórea; IS – Medicação imunossupressora; Md 25-75: Mediana e percentis 25 e 75; PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar; SM – Sem medicação específica para a sarcoidose; VRT: Velocidade de refluxo tricúspide.

Tabela 4 – Comparação dos grupos de acordo com a velocidade do refluxo tricúspide: critérios radiológicos e funcionais

	VRT<2,5 m/s	VRT > 2,5 m/s	
1. Dados radiológicos	n=52	n=19	
Estadio 0/1/2/3/4:	14/9/17/7/6	6/3/1/4/5	(p=0,15)
2. Função Pulmonar	n=50	n=18	
CVF%	87,6 ± 16,4	81,3 ± 16,3	(p=0,17)
VEF ₁ %	84,3 ± 14,5	78,1 ± 15,8	(p=0,13)
VEF ₁ /CVF (Md 25, 75)	96,8 (93,8; 100,9)	99,6 (89,9; 104,6)	(p=0,56)
CPT%	91,0 ± 15,0	86,2 ± 14,5	(p=0,26)
VR% (Md 25, 75)	97,8 (87,6; 112,3)	98,9 (90,3; 117,5)	(p=0,80)
VR/CPT (Md 25, 75)	28,7 (24,1; 81,8)	29,8 (27,5; 100,9)	(p=0,28)
DLCO%	77,1 ± 16,9	75,5 ± 20,3	(p=0,75)

CPT – Capacidade pulmonar total; CVF – Capacidade vital forçada; DLCO – Difusão do monóxido de carbono; Md (25,75): Mediana e percentis 25 e 75; VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro minuto. VR - Volume residual; VRT: Velocidade de refluxo tricúspide.

Tabela 5 - Comparação dos grupos de acordo com a velocidade do refluxo tricúspide: achados tomográficos

	VRT<2,5 m/s	VRT > 2,5 m/s	
Número:	43	19	
Presença das seguintes alterações tomográficas (sim/não):			
Linfonodos hilares:	30/13	11/8	(p=0,54)
Linfonodos hilares >1,5cm:	11/32	6/13	(p=0,86)
Linfonodos mediastinais:	29/14	12/7	(p=0,97)
Linfonodos mediasinais > 1,5cm:	11/32	6/13	(p=0,86)
Linfonodos H ou M:	33/10	14/5	(p=1,00)
Linfonodos H ou M >1,5cm:	14/29	7/12	(p=0,97)
Massas:	2/42	1/18	(p=1,00)
Nódulos:	5/38	1/18	(p=0,66)
Distorção da arquitetura:	7/36	6/13	(p=0,19)
Vidro fosco:	0/43	2/17	(p=0,09)
Espessamento septal acentuado:	4/39	3/16	(p=0,67)
Faveolamento acentuado:	1/42	1/18	(p=0,52)
Micronódulos:	11/12	2/17	(p=0,01*)
Alterações parenq. fibrose:	2/41	4/15	(p=0,07)
Aprisionamento aéreo:	12/31	6/13	(p=0,99)
Bandas parenquimatosas:	13/30	5/14	(p=0,99)

H – Hilar; M: Mediastinal; VRT: Velocidade de refluxo tricúspide.

Cateterização da artéria pulmonar

Com exceção de um indivíduo (sexo feminino, 29 anos, VRT=3,07 m/s, PSAP 34 mmHg, prova de função pulmonar normal) que faleceu, todas os pacientes com VRT>2,5 m/s foram submetidos a cateterismo cardíaco direito para medida invasiva da pressão arterial pulmonar.

A Tabela 6 expõe os dados ecocardiográficos e hemodinâmicos individuais dos pacientes submetidos à cateterização da artéria pulmonar. A Tabela 7 resume estatisticamente os mesmos dados.

Hipertensão pulmonar ($PAPm \geq 25\text{mmHg}$) foi observada em 4 pacientes. A prevalência de HP na população estudada foi, portanto, 4/71 pacientes, ou 5,6% (IC95% 0,2-10,8%).

A velocidade de regurgitação (VRT) teve correlação com a pressão sistólica da artéria pulmonar (PAPs) e a pressão média da artéria pulmonar (PAPm). A PSAP não mostrou correlação com a PAPs e PAPm (Gráficos 2 a 5).

Por outro lado, utilizando-se a $PSAP \geq 40\text{ mmHg}$ como critério diagnóstico de HP, e comparando-o ao resultado da avaliação hemodinâmica como padrão ouro ($PAPm \geq 25\text{ mmHg}$), verifica-se que dois casos falso negativos (sensibilidade de 50%) e 3 falso positivos (especificidade de 78,6%). O valor preditivo positivo foi 40%, e o negativo, 84,6%.

Figura 7 – Traçado da pressão da artéria pulmonar. (Paciente Nº 69)

Tabela 6 – Lista dos pacientes submetidos à cateterização da artéria pulmonar com dados ecocardiográficos e hemodinâmicos individuais

No	Id	Sex	Dados do Ecocardiograma				Dados do Cateterismo da Artéria Pulmonar						
			FEVE %	Dis Dia	VRT m/s	PSAP mmHg	PAPs mmHg	PAPm mmHg	PAPd mmHg	POAP mmHg	GTP mmHg	IC L/min/m ²	RVPI W/m2
1	63	F	82		3,04	40	32,0	20,7	15,0	10,0	10,7	4,2	0,8
6	52	F	73		2,96	40	46,0	33,3	27,0	14,0	19,3	2,1	3,4
8	41	M	74		2,94	39	32,0	20,7	15,0	14,0	6,7	2,8	0,6
14	62	F	70		2,67	32	35,0	22,3	16,0	12,0	10,3	2,6	1,4
25	68	F	83		2,63	33	37,0	23,7	17,0	10,0	13,7	4,6	0,8
26	55	F	65		2,50	30	42,0	26,0	18,0	11,0	15,0	2,6	1,9
27	53	F	82	S	2,76	40	23,0	13,0	8,0	8,0	5,0	3,0	0,8
29	61	F	79		2,85	36	34,0	23,3	18,0	16,0	7,3	3,9	0,6
32	48	F	81		2,50	29	25,0	16,3	12,0	8,0	8,3	2,9	1,0
36	53	F	75	S	2,70	32	30,0	20,7	16,0	12,0	8,7	2,3	1,4
37	53	F	81	S	2,57	31	33,0	20,3	14,0	10,0	10,3	3,0	1,4
38	46	M	79		2,61	32	18,0	12,0	9,0	8,0	4,0	2,3	0,4
40	69	F	78	S	3,61	60	47,0	31,0	23,0	6,0	25,0	2,6	4,1
43	81	M	81		2,70	34	38,0	26,0	20,0	13,0	13,0	2,4	1,7
53	39	M	75		2,73	33	35,0	23,0	17,0	13,0	10,0	4,8	0,4
63	37	M	77		2,65	31	24,0	17,3	14,0	12,0	5,3	3,4	0,6
69	64	F	76		3,19	46	38,0	22,0	14,0	12,0	10,0	2,4	1,4
70	73	F	85		2,50	30	28,0	17,3	12,0	10,0	7,3	2,3	1,4

Disf Diast: Disfunção diastólica; F: Feminino; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GTP: Gradiente pressórico transpulmonar; IC: Índice cardíaco; Id: Idade; M: Masculino; N: Número de identificação do paciente; PAPd: Pressão arterial pulmonar diastólica; PAPm: Pressão arterial pulmonar média; PAPs: Pressão arterial pulmonar sistólica; POAP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar; PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar (pelo ecocardiograma); RVPI: Resistência vascular pulmonar indexada; S: Sim; Sex: Sexo; VRT: Velocidade do refluxo tricúspide.

As Faixas sombreadas identificam pacientes com pressão média da artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg.

Tabela 7 – Dados ecocardiográficos e hemodinâmicos dos pacientes submetidos à cateterização da artéria pulmonar

Número de pacientes:	18
Dados clínicos	
Idade:	56,6 ± 12,1
Sexo Masculino/Feminino:	3/15
Dados ecocardiográficos:	
FEVE (%):	77,6 ± 5,0
VRT(m/s):	2,78 ± 0,29
PSAP (mmHg):	36 ± 7,6
Dados do cateterismo:	
PAPs (mmHg):	33,2 ± 7,8
PAPm (mmHg):	21,6 ± 5,5
PAPd (mmHg):	15,8 ± 4,5
POAP (mmHg):	11,1 ± 2,5
GTP (mmHg):	10,6 ± 5,2
IC (L/min/m ²):	2,99 ± 0,83
RVPI (Woods/m ²):	1,34 ± 0,99

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GTP: Gradiente pressórico transpulmonar; IC: Índice cardíaco; PAPd: Pressão arterial pulmonar diastólica; PAPm: Pressão arterial pulmonar média; PAPs: Pressão arterial pulmonar sistólica; POAP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar; PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar (pelo ecocardiograma); RVPI: Resistência vascular pulmonar indexada; VRT: Velocidade do refluxo tricúspide.

Gráfico 2 – Correlação entre a velocidade do refluxo tricúspide e a pressão sistólica da artéria pulmonar

VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; PAPs: Pressão sistólica da arterial pulmonar.

Gráfico 3 – Correlação entre a velocidade do refluxo tricúspide e a pressão média da artéria pulmonar

VRT: Velocidade de refluxo tricúspide; PAPm: Pressão média da artéria pulmonar.

Gráfico 4 – Correlação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma e a pressão sistólica da artéria pulmonar medida na avaliação hemodinâmica

PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar; PAPs: Pressão sistólica da artéria pulmonar.

Gráfico 5 – Correlação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma e a pressão média da artéria pulmonar medida na avaliação hemodinâmica.

PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar; PAPm: Pressão média da artéria pulmonar.

Comparação entre os pacientes sem e com hipertensão pulmonar submetidos à cateterização da artéria pulmonar

Os dois grupos foram semelhantes. Houve tendência de os pacientes com hipertensão pulmonar mostrarem idade mais avançada (Tabela 8).

Os pacientes com HP tenderam a apresentar uma FEVE mais baixa, VRT e PSAP mais altas, mais nenhuma dessas diferenças alcançou significância estatística.

Dos dados obtidos com o estudo invasivo, o gradiente de pressão transpulmonar (GTP) e a resistência vascular pulmonar indexada foram maiores nos pacientes com hipertensão pulmonar, com significância estatística. Chama atenção a POAP igual nos dois grupos. O índice cardíaco mostrou-se inferior entre os pacientes com hipertensão pulmonar, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística.

Tabela 8 – Comparação dos dados ecocardiográficos e hemodinâmicos dos pacientes submetidos à cateterização da artéria pulmonar, de acordo com diagnóstico de hipertensão pulmonar

	Sem Hipertensão Pulmonar	Hipertensão Pulmonar	
Número de pacientes:	14	4	
Idade (anos):	54,4 ± 11,2	64,2 ± 13,4	p=0,15
Sexo Masculino/Feminino:	2/12	1/3	p=1,00
FEVE (%):	78,5 ± 4,2	74,3 ± 7,0	p=0,14
VRT(m/s):	2,73 ± 0,21	2,9 ± 0,48	p=0,21
PSAP (mmHg) (Md 25,75):	32,5 (31,0; 39,0)	37,0 (32,0; 50,0)	p=0,39
PAPs (mmHg):	30,9 (5,9)	42,2 (2,4)	p=0,002
PAPm (mmHg):	20,7 (17,3;22,3)	28,8 (26,3;32,2)	p=0,003
PAPd (mmHg):	14,1 (2,9)	22,7 (3,1)	p<0,001
POAP (mmHg):	11,1 (2,4)	11,0 (3,6)	p=0,96
GTP (mmHg):	8,4 (2,6)	18,2 (5,2)	p<0,001
IC (L/min/m ²):	3,16 (0,87)	2,41 (0,26)	p=0,11
RVPI (Woods/m ²):	0,84 (0,59; 1,38)	2,72 (1,84)	p=0,003

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GTP: Gradiente pressórico transpulmonar; IC: Índice cardíaco; PAPd: Pressão arterial pulmonar diastólica; PAPm: Pressão arterial pulmonar média; PAPs: Pressão arterial pulmonar sistólica; POAP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar; PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar (pelo ecocardiograma); RVPI: Resistência vascular pulmonar indexada; VRT: Velocidade do refluxo tricúspide.

Comparação entre os grupos com e sem HP na casuística total

O diagnóstico invasivo da hipertensão pulmonar permitiu uma comparação entre os pacientes com hipertensão pulmonar confirmada ($PAPm \geq 25$ mmHg) e todos os outros pacientes, incluindo este último os pacientes com $VRT < 2,5$ m/s (que não realizaram cate) e os pacientes com $VRT > 2,5$ m/s mas com $PAPm < 25$ mmHg na medida invasiva. A Tabela 9 mostra esta comparação em parâmetros clínicos; as Tabelas 10 e 11 comparam os grupos por critérios radiológicos e espirométricos, e por achados tomográficos, respectivamente.

Nenhuma das variáveis clínicas mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hipertensão pulmonar. Houve tendência (sem significância estatística) de os pacientes com HP serem mais idosos, terem maior tempo de doença, mostrarem mais frequência do uso de oxigenoterapia domiciliar e drogas imunossupressoras. Estado tabágico, número de órgãos acometidos pela sarcoidose, número de comorbidades e história de interrupção laboral não diferiram entre os grupos (Tabela 9).

A fração de ejeção e a evidência de disfunção diastólica não diferiram entre os grupos.

O valor da dosagem de BNP não diferiu entre os grupos (Gráfico 6).

Houve tendência a predomínio das formas radiológicas avançadas no grupo com hipertensão pulmonar, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Cabe ressaltar que um caso (entre os 4) de hipertensão pulmonar ocorreu em paciente com estadio radiológico 2. A

prevalência de hipertensão pulmonar nos estádios radiológicos 0, 1, 2, 3 e 4 foi, respectivamente, 0, 0, 5,9%, 9,1% e 18,2% (Gráfico 7).

Os volumes e capacidades pulmonares tenderam a ser menores no grupo de pacientes com HP, quando comparado aos controles. Essa diferença alcançou significância estatística apenas para o VEF₁, mas não para a CVF e CPT. Por outro lado, a relação VEF₁/CVF não diferiu entre os grupos. Houve ainda tendência de menor DLCO no grupo com HP (Tabela 10).

A Tabela 11 expõe a comparação dos achados tomográficos entre os grupos de pacientes com e sem diagnóstico de hipertensão pulmonar. De todos os achados, só a presença de alterações parenquimatosas sugestivas de fibrose mostrou-se estatisticamente diferente entre os dois grupos: mais prevalentes em pacientes com hipertensão pulmonar.

Tabela 9 – Comparação dos grupos sem e com hipertensão pulmonar: critérios clínicos e ecocardiográficos

Sem Hipertensão Pulmonar		Hipertensão Pulmonar	
1. Dados clínicos	n=67	n=4	
Idade (anos)	53,9 ±12,4	64,2 ±13,4	(p=0,11)
Sexo Masculino/Feminino	21/47	1/3	(p=1,00)
IMC (kg/m ²) (Md 25, 75)	27,3 (24,5; 30,45)	28,3 (24,6; 32,5)	(p=0,68)
ASC (m ²)	1,76 ± 0,18	1,74 ± 0,15	(p=0,88)
Tabagismo(atual/ex/não):	2/22/44	0/1/3	(p=0,89)
O ₂ domiciliar (S/N)	2/66	1/3	(p=0,16)
T. doença (Md 25, 75)	7,5 (5,0; 13,0)	11,5 (10,0; 13,5)	(p=0,13)
Nºsist acom (Md 25, 75)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 2,5)	(p=0,69)
Nºlesões extrapulmonares:	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,5)	(p=0,54)
Medicação atual:			
IS/CO/SM:	9/25/34	2/0/2	(p=0,23)
Medicação prévia			
IS/CO/SM:	17/38/13	2/1/1	(p=0,22)
Nº Comorbidades (Md 25, 75):	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,5)	(p=0,58)
Interrupção laboral >14 dias:			
Sim/Não	42/26	3/1	(p=1,00)
2. Dados ecocardiográficos	n=67	n=4	
VRT (m/s) (Md 25, 75)	0 (0; 2,3)	3,9 (2,9; 3,4)	(p<0,01)
PSAP (mmHg) (M±DP)	30,8 ±7,9	43,2 ±12,7	(p=0,01)
FEVE (%) (Md 25, 75)	77,0 (75,0; 79,0)	75,5 (69,0; 79,5)	(p=0,49)
Disfunção Diastólica (S/N)	13/55	1/3	(p=1,00)
3. Dados laboratoriais			
BNP (Md 25, 75)	11,0 (7,0; 20,75)	15,5 (10,5; 48,5)	(p=0,36)

ASC – Área de superfície corpórea; BNP - Peptídeo natriurético tipo B; CO – Corticóides orais; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC – Índice de massa corpórea; IS – Medicação imunossupressora; Md 25-75: Mediana e percentis 25 e 75; PSAP: Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar; SM – Sem medicação específica para a sarcoidose; VRT: Velocidade de refluxo tricúspide.

Tabela 10 – Comparação dos grupos sem e com hipertensão pulmonar: critérios radiológicos e funcionais

	Sem Hipertensão Pulmonar	Hipertensão Pulmonar	
1. Dados radiológicos	n=57	n=4	
Estadio radiológico:	21/12/16/10/9	0/0/1/1/2	(p=0,23)
2. Função Pulmonar	n=63	n=3	
CVF% (M±DP)	86,7 ± 16,2	69,1 ± 16,2	(p=0,07)
VEF ₁ % (M±DP)	85,6 ± 14,8	63,7 ± 4,9	(p=0,02)
VEF ₁ /CVF (Md 25, 75)	97,3 (93,6; 102,5)	99,8 (83,7; 103,3)	(p=1,00)
CPT% (M±DP)	90,3 ± 14,8	77,4 ± 13,2	(p=0,14)
VR% (Md 25, 75)	98,9 (88,0; 112,4)	98,9 (96,9; 112,8)	(p=0,69)
VR/CPT (Md 25, 75)	29,0 (25,0; 82,2)	36,6 (30,5; 103,6)	(p=0,28)
DLCO% (M±DP)	77,4 ± 17,2	61,5 ± 26,4	(p=0,13)

CPT – Capacidade pulmonar total; CVF – Capacidade vital forçada; DLCO – Difusão do monóxido de carbono; Md (25,75): Mediana e percentis 25 e 75; VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro minuto. VR - Volume residual; VRT: Velocidade de refluxo tricúspide.

Tabela 11 – Comparação dos achados tomográficos entre pacientes sem e com hipertensão pulmonar

	Sem Hipertensão Pulmonar	Hipertensão Pulmonar	
Número:	58	4	
Presença das seguintes alterações tomográficas (sim/não):			
Linfonodos hilares:	39/19	2/2	(p=0,56)
Linfonodos hilares >1,5cm:	16/42	1/3	(p=1,00)
Linfonodos mediastinais:	39/19	2/2	(p=0,56)
Linfonodos mediasinais > 1,5cm:	16/42	1/3	(p=1,00)
Linfonodos H ou M:	45/13	2/2	(p=0,24)
Linfonodos H ou M >1,5cm:	20/38	1/3	(p=1,00)
Massas:	2/56	1/3	(p=0,18)
Nódulos:	5/53	1/3	(p=0,34)
Distorção da arquitetura:	11/47	2/2	(p=0,19)
Vidro fosco:	1/57	1/3	(p=0,13)
Espessamento septal:	7/51	0/4	(p=1,00)
Faveolamento:	2/56	0/4	(p=1,00)
Micronódulos:	23/35	0/4	(p=0,29)
Alterações parenq. fibrose:	4/54	2/2	(p=0,04*)
Aprisionamento aéreo:	16/42	2/2	(p=0,57)
Bandas parenquimatosas:	16/42	2/2	(p=0,57)

H – Hilar; M: Mediastinal; VRT: Velocidade de refluxo tricúspide.

Gráfico 6 – Comparação do nível sérico do peptídeo natriurético tipo B entre os grupos com e sem hipertensão pulmonar

BNP: Peptídeo natriurético tipo B; HP: Hipertensão pulmonar.

Gráfico 7 – Prevalência de hipertensão pulmonar por estadiamento radiológico

Discussão

Hipertensão pulmonar (HP) é uma importante complicação da sarcoidose. Embora mais freqüente nas formas avançadas de sarcoidose, a HP pode ocorrer também em pacientes com estadiamentos radiológicos mais iniciais [37,42]. O desenvolvimento de HP parece impactar negativamente a sobrevida de pacientes com sarcoidose, tanto em candidatos a transplante de pulmão, quanto em pacientes ambulatoriais com dispnéia persistente [80]. O diagnóstico de HP requer avaliação hemodinâmica da circulação pulmonar, via cateterização da artéria pulmonar [33].

Este é o primeiro estudo de corte transversal com coleta prospectiva de dados, desenhado para verificar a prevalência de HP em pacientes com sarcoidose, usando confirmação dos casos por avaliação hemodinâmica pulmonar invasiva. Realizou-se rastreamento por ecodopplercardiografia e, nos casos suspeitos ($VRT > 2,5$ m/s), a confirmação foi feita por medida da pressão da artéria pulmonar por cateterismo. Foi encontrada uma prevalência de HP de 5,5% (IC 95% 0,2-10,8%) na população estudada. Este dado é comparável ao da literatura (5 a 15%) [47,50].

No único estudo transversal já publicado com objetivo de verificar a freqüência de HP em pacientes ambulatoriais com sarcoidose, Handa et al. [47] avaliaram 246 pacientes com ecocardiograma, e encontraram uma freqüência de 5,7% de HP, em um serviço terciário no Japão. No entanto, merece consideração o fato de que os valores encontrados, embora numericamente semelhantes, têm significados diferentes. O critério diagnóstico utilizado no referido estudo foi pressão sistólica estimada de

artéria pulmonar (PSAP) ≥ 40 mmHg, sem confirmação por estudo invasivo. A ausência de avaliação hemodinâmica invasiva permite apenas encarar a prevalência encontrada por aqueles autores como sendo de *provável* hipertensão pulmonar [33].

No presente estudo, a prevalência de hipertensão pulmonar, considerando-se exclusivamente a avaliação ecocardiográfica, foi de 6,9% (IC 95% 1,1-12,8%). No entanto, o critério ecocardiográfico (PSAP >40 mmHg), quando cotejado ao resultado do cateterismo realizado na segunda fase do presente estudo, mostrou-se inacurado: teria gerado dois resultados falso-negativos (sensibilidade de 50%) e 3 falso-positivos (especificidade de 78,5%). Os valores preditivos positivo e negativo foram 40% e 84,6%, respectivamente. O número reduzido de avaliações hemodinâmicas realizadas no presente estudo exige cautela na interpretação desses números, devido aos grandes intervalos de confiança. O consenso da literatura é que o diagnóstico de hipertensão pulmonar requer exame invasivo, e o ecocardiograma tem um lugar na avaliação inicial [33].

Em que pese esta diferença metodológica, cabe comparar alguns aspectos das populações estudadas. Dentre os pacientes avaliados no Hospital das Clínicas, 69,4% são do sexo feminino; Handa et al mostraram 74,1% de pacientes do sexo feminino. No presente estudo, a média de idade da amostra $54,5 \pm 12,6$ anos, semelhante à da amostra japonesa, de $57,7 \pm 14$ anos. O tempo de doença médio do presente estudo foi de $9,2 \pm 6,1$ anos, semelhante aos 105 meses (ou 8,75 anos), descrito por Handa et al. Os não tabagistas foram maioria absoluta nos dois estudos.

O estadiamento radiológico dos pacientes do presente estudo foi, do estadio 0 ao 4, 28,2%, 16,9%, 23,9%, 15,5% e 15,5%. No estudo japonês, estas proporções foram, respectivamente, 45,3%, 24,5%, 12,3%, 14,6% e 3,3%. Embora os números mostrem maior proporção de casos iniciais no estudo de Handa et al em relação ao estudo realizado no Hospital das Clínicas, estatisticamente as proporções não diferem entre si.

A função pulmonar, no presente estudo, teve grande variação entre os pacientes, refletindo a heterogeneidade do acometimento pulmonar na sarcoidose. A CVF foi $85,9 \pm 16,5\%$. A média da relação VEF_1/CVF $96,8 \pm 8,8\%$. A CPT média foi $89,7 \pm 14,9\%$. A difusão de monóxido de carbono (DLCO%) variou de 21,4 a 116,1%, com média $76,7 \pm 17,7$. Em comparação com os dados funcionais do presente estudo, chama atenção a função pulmonar particularmente preservada na população estudada por Handa et al, com os seguintes valores médios: CVF – 104,8%, VEF_1/CVF – 79,9%, CPT – 105,8%, DLCO – 85,7%. Os próprios autores explicam os volumes pulmonares preservados após 8,8 anos de doença: o acometimento pulmonar da sarcoidose é mais leve entre japoneses. A doença cardíaca, por outro lado, estava presente em 11,3% dos pacientes daquele estudo, não tendo sido relatada entre os pacientes do presente estudo. O número de lesões extratorácicas foi semelhante nas duas populações estudadas: $1,6 \pm 1,1$ nos pacientes do Ambulatório de Sarcoidose da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas, e $1,5 \pm 1,0$ entre os pacientes japoneses.

No presente estudo, 11 entre 72 pacientes (15,3%) estavam tomando algum imunossupressor (com ou sem corticóide), 25 (34,7%) tomavam corticóide oral, e 36 (50%) não tomavam nenhuma das duas drogas. Pode-se especular que os pacientes sem medicação no momento do estudo tinham doença menos ativa.

Até o momento da inclusão no estudo, 19 pacientes (26,4%) já haviam tomado imunossupressores, e 14 (19,4%) nunca haviam tomado medicação específica (imunossupressores ou corticóides orais). Ainda em comparação com os pacientes de Handa et al, 48,6% nunca tomaram medicação específica para sarcoidose (incluídos aí imunossupressores, corticóides orais e inalatórios). Em que pesem as diferenças genéticas e fenotípicas entre uma população de pacientes do Brasil e outra do Japão, bem como a falta de diagnóstico invasivo da hipertensão arterial no estudo de japonês, o presente estudo guarda alguns pontos comuns com o estudo de Handa et al.

Outras séries de casos abordando diagnóstico de HP em pacientes com sarcoidose devem ser citadas, com suas respectivas prevalências de HP; porém, todas elas diferem do presente estudo, por se pautarem em coleta retrospectiva de dados de prontuário. Como a mensuração invasiva das pressões da artéria pulmonar não é rotina em pacientes ambulatoriais, pode-se especular que tais estudos retrospectivos tendem a selecionar pacientes mais graves, previamente submetidos à ecocardiograma e/ou avaliação hemodinâmica invasiva. A própria existência desses dados em prontuário pode pré-selecionar pacientes mais graves.

Em estudo retrospectivo, revisando dados de 363 pacientes com sarcoidose em lista de espera para transplante pulmonar, nos Estados Unidos, de 1995 a 2000, Shorr encontrou uma prevalência de HP, confirmada por medida invasiva, de 73,8%. Os pacientes deste estudo eram mais jovens (média de 46 anos), com predomínio do sexo feminino (65%), e tinham função pulmonar marcadamente mais comprometida (CVF média 46,4%). A maior gravidade de sua população, com sarcoidose avançada, em expectativa de transplante pulmonar, justifica a prevalência muito maior de hipertensão pulmonar, quando comparada à encontrada no presente estudo.

Em publicação recente, Bourbonnais e Samavati [50] descreveram uma frequência de HP de 14%. Trata-se de um estudo retrospectivo, desenhado para encontrar preditores clínicos de HP em pacientes com sarcoidose. Os pacientes eram mais jovens (47 ± 12 anos) que os pacientes do presente estudo, com predomínio feminino (76,5%). Não-fumantes correspondiam a 85,8% da amostra. Esta série difere da atual pelo seu desenho retrospectivo e da finalidade diversa (verificar a utilidade do teste de caminhada de 6 minutos – TC6M – para selecionar pacientes com hipertensão pulmonar). Outras diferenças metodológicas do estudo de Bourbonnais e Samavati: o ecocardiograma não foi realizado em todos os pacientes (mas em 141 de 162), e o cateterismo foi indicado com base nos achados do TC6M. Pode-se especular se a prevalência mais alta em relação ao estudo de Handa et al (um estudo de rastreamento, sem confirmação da HP) implica em diferenças fenotípicas reais entre os pacientes japoneses e norte-americanos, ou

apenas decorre de um viés de seleção decorrente da natureza retrospectiva do estudo de Bourbonnais.

Em 2006, Baughman et al. [80] publicaram avaliação retrospectiva de prontuários de 53 pacientes previamente submetidos a cateterização de artéria pulmonar, por dispnéia persistente. Tais pacientes foram selecionados de um total de 1223 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de sarcoidose. Diagnóstico de HP ($PAPm > 25$ mmHg) foi confirmado em 25 de 53 pacientes (47%).

Em artigo publicado em 2010, Baughman et al. [53] revisaram os dados de hemodinâmica pulmonar de 130 pacientes com sarcoidose com dispnéia persistente. Dividiram os pacientes em três grupos: pacientes sem HP ($PAPm < 25$ mmHg), pacientes com HP e insuficiência cardíaca esquerda ($PAPm > 25$ e $POAP > 15$ mmHg) e pacientes com HP sem falência cardíaca esquerda ($PAPm > 25$ e $POAP < 15$ mmHg). Após um seguimento mínimo de 18 meses, mostrou-se que a razão de risco (RR) de morte dos pacientes com HP sem falência ventricular esquerda (hipertensão arterial pulmonar) em relação aos pacientes sem HP foi de 10,39, e a RR dos pacientes com HP e insuficiência ventricular esquerda em relação aos pacientes sem HP foi de 3,14. O perfil hemodinâmico e o estadiamento 4 foram preditores de mortalidade independentes. Esse trabalho reforça a importância do estudo hemodinâmico da circulação pulmonar em pacientes com suspeita de HP.

Em 2005, Sullica et al. [37] publicaram estudo retrospectivo com 106 pacientes com sarcoidose, 54 dos quais com diagnóstico ecocardiográfico de HP. Não era um estudo de prevalência, mas uma comparação entre os

dois grupos de pacientes, visando identificar diferenças que pudessem segregar os pacientes com HP. Os autores compararam variáveis clínicas, radiológicas e funcionais entre os grupos de pacientes com e sem HP. Os volumes pulmonares (CVF, VEF₁, FEF 25-75) e a DLCO foram significativamente menores nos pacientes com HP. Saturação de oxigênio, necessidade de oxigênio suplementar e dessaturação com o exercício não diferiram entre os grupos. O estadiamento radiológico dos pacientes com HP foi o seguinte, do estadio 0 ao 4: 2, 2, 7, 4 e 11. Portanto, 60% dos pacientes com diagnóstico de HP tinham estadio 4, mais 29% se distribuíam entre os estadios 0, 1 e 2.

Séries de casos mais antigas [43, 45,46] investigaram pacientes com sarcoidose e hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*, ou disfunção de ventrículo direito. Em estudo pioneiro, Rizzato et al. [45] publicaram em 1983 uma análise de 62 pacientes com sarcoidose com dados da cateterização da artéria pulmonar e do ecocardiograma. O estadiamento radiológico era o seguinte: 7 pacientes no estadio 0, 9 pacientes no estadio 1, 20 no estadio 2 e 26 no estadio 3. Não havia pacientes em estadio 4. Hipertensão pulmonar foi mais prevalente nos pacientes dos estadios 2 e 3. Chama atenção o fato de 5 dos 7 pacientes em estadio 1 terem pressões limítrofes.

O presente estudo, diferentemente das séries listadas acima, realizou um rastreamento numa amostra de pacientes ambulatoriais. A ferramenta de rastreamento utilizada no presente estudo foi o VRT aferido por ecodopplercardiografia, previamente empregada em estudos de prevalência semelhantes em pacientes com esclerose sistêmica [77], síndrome da

imunodeficiência adquirida [78] e anemia falciforme [79]. Os pacientes foram separados em dois grupos: $VRT < 2,5$ m/s e $VRT \geq 2,5$ m/s.

Os dois grupos diferiram entre si pela história de tratamento da sarcoidose: pacientes com $VRT > 2,5$ m/s usavam ou haviam usado mais drogas imunossupressoras. Igualmente, uma menor proporção de pacientes no grupo com $VRT > 2,5$ m/s estava sem medicações específicas no momento da inclusão no estudo. Pode-se especular se essas diferenças no histórico de tratamento poderiam significar diferença na gravidade da sarcoidose, com os pacientes de $VRT > 2,5$ m/s tendo evoluído com doença mais grave. No entanto, o número de lesões extratorácicas foi igual nos dois grupos. Houve tendência, sem significância estatística, de que os pacientes com VRT mais alto tivessem função pulmonar pior, e maior frequência de uso de oxigenoterapia domiciliar.

Dezoito dos 19 pacientes com $VRT > 2,5$ m/s foram submetidos à avaliação hemodinâmica invasiva da circulação pulmonar, e quatro deles foram diagnosticados com hipertensão pulmonar ($PAPm \geq 25$ mmHg). Nenhum dos pacientes com HP teve pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) superior a 15 mmHg, e a POAP não diferiu entre os pacientes com HP e aqueles em que o diagnóstico foi afastado $11,0 \pm 3,6$ e $11,1 \pm 2,4$ mmHg, respectivamente ($p=0,96$). Por outro lado, o gradiente pressórico transpulmonar e a resistência vascular pulmonar foram estatisticamente mais elevados no grupo com HP. Houve tendência a índice cardíaco mais baixo no grupo com HP.

A POAP normal nos pacientes deste estudo afasta o diagnóstico de HP pós-capilar, decorrente de insuficiência do ventrículo esquerdo, e corrobora a hipótese de que a gênese da HP, nesses pacientes, é a resistência vascular pulmonar aumentada.

De fato, os mecanismos de HP na sarcoidose parecem ter natureza diversa e multifatorial, o que levou a Organização Mundial de Saúde a alocar a HP associada à sarcoidose na categoria 5 da classificação da HP. Em artigo de 2005, Nunes et al. [42] revisam os possíveis mecanismos de fisiopatológicos de HP na sarcoidose, e publicaram 7 casos ilustrativos. Compressão dos vasos pulmonares por grandes linfonodos mediastinais ou hiliares [41], estenose da artéria pulmonar por infiltração granulomatosa [38], perda de área capilar pulmonar por fibrose na sarcoidose avançada [37, 47], vasoconstrição hipóxica por hipoxemia crônica [37], vasculite granulomatosa [39,40], semelhante à doença veno-oclusiva [42]: todos estes mecanismos já foram demonstrados para casos individuais ou séries pacientes com HP associada à sarcoidose. Adicionalmente, acometimento granulomatoso do miocárdio pode ocasionar insuficiência ventricular esquerda, com conseqüente HP pós-capilar [24]. Esta última possibilidade é menos provável nos 4 casos descritos no presente estudo, uma vez que todos os pacientes tinham frações de ejeção do ventrículo esquerdo normais ao ecocardiograma, bem como POAP inferior a 15mmHg na avaliação hemodinâmica invasiva.

Testificando a complexidade da etiopatogenia da HP associada à sarcoidose, muitas publicações mostraram que, de fato, nem todos os

pacientes com HP e sarcoidose têm doença avançada. Nas séries publicadas por Sullica [37], Nunes [42], Handas [47] e Baughman [77], constavam pacientes com HP em diferentes estádios radiológicos. No presente estudo, metade dos pacientes tinha sarcoidose em estágio radiológico 4; os outros dois pacientes tinham estadiamento 2 e 3. As estratégias de rastreamento de HP entre pacientes com sarcoidose têm de considerar esta heterogeneidade da doença, sem restringir a suspeita de HP aos pacientes com doença pulmonar terminal.

A despeito do reduzido número de casos com HP confirmada, o presente estudo encontrou diferenças estatisticamente significantes entre esses pacientes e os pacientes sem HP: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) reduzido e achado tomográfico de alterações parenquimatosas sugestivas de fibrose.

Além do VEF_1 reduzido, com significância estatística, houve tendência à redução de CVF, CPF e DLCO. Por outro lado, a relação VEF_1/CVF foi semelhante nos dois grupos (mediana 97,3% no grupo sem HP e 99,8% entre os pacientes com HP, com $p=1,00$). Esses achados encontram respaldo em outros estudos, retrospectivos [37] e com maior número de pacientes, que mostram que os volumes pulmonares e a taxa de difusão estão reduzidos nos pacientes com HP, em comparação com os controles. No entanto, há grande sobreposição de valores. Esses achados, em conjunto, reforçam a interpretação de que um dos mecanismos de desenvolvimento pulmonar na sarcoidose é o de destruição do parênquima pulmonar por fibrose, que substitui a infiltração granulomatosa com a

evolução da doença. Um dos 4 pacientes com HP, no presente estudo, tinha prova de função pulmonar normal (CVF 87,7%, VEF₁ 69,4%, VEF₁/CVF 0,78, CPT 92,5%, VR 117,5%, DLCO 84%), mais uma vez exemplificando a heterogeneidade da HP na sarcoidose.

Dentre os achados tomográficos pesquisados, a variável composta “alterações parenquimatosas sugestivas de fibrose”, foi descrita no presente estudo como uma variável composta com pelo menos três achados entre os seguintes: massas, bandas parenquimatosas, distorção da arquitetura, opacidade em vidro fosco, espessamento de septos interlobulares e faveolamento, descritores facilmente reconhecíveis à tomografia do tórax de alta resolução. Embora nenhum desses achados tenha, isoladamente, segregado os dois grupos de pacientes (com e sem HP), a presença simultânea de três ou mais deles mostrou frequência estatisticamente distinta entre os dois grupos. Dos 72 pacientes, 6 tinham alteração parenquimatosa sugestivas de fibrose, sendo que 3 destes tinham HP. As outras variáveis testadas, incluindo presença de linfonodomegalias, não mostraram frequência diferente entre os dois grupos. A frequência relativa desse achado entre os dois grupos foi 50% no grupo com HP e 4,7% no grupo sem HP ($p=0,04$).

Este não foi o primeiro estudo que comparou achados tomográficos parenquimatosos em tomografia do tórax de alta resolução com a presença de HP. No seu estudo de prevalência, Handa et al [47] investigaram achados tomográficos em 105 dos seus pacientes, submetidos a avaliação

ecocardiográfica e TCAR. As variáveis pesquisadas naquele estudo foram: aumento dos linfonodos mediastinais e/ou hiliares, opacidades nos campos pulmonares e espessamento peribroncovascular. Aqueles autores não encontraram diferenças tomográficas entre os grupos sem e com PSAP $\geq$ 40mmHg.

O potencial poder discriminatório da presença simultânea de marcadores tomográficos de fibrose, uma vez confirmado em estudos adicionais, pode vir a ser útil para levantar a suspeita diagnóstica de HP e, eventualmente, indicar exames específicos.

Por outro lado, a dosagem de peptídeo natriurético atrial, testada neste estudo como possível ferramenta diagnóstica na detecção de HP entre pacientes com sarcoidose, não diferiu entre os grupos com e sem HP. Experiências diagnósticas iniciais com BNP na fibrose pulmonar idiopática [64], e com seu precursor, o NT-pro-BNP, em pacientes com esclerose sistêmica progressiva [63], para detecção de pacientes com HP, justificaram a pesquisa deste potencial marcador no presente estudo. Por fim, o reduzido número de pacientes com HP no presente estudo, não garantiu poder estatístico suficiente para afastar uma possível diferença do valor do BNP entre os pacientes com e sem HP. Outras investigações, com metodologia diversa (por exemplo, uso de NT-pro-BNP) devem ser realizadas.

O presente estudo foi ainda o primeiro a utilizar o doppler tecidual para caracterizar a função diastólica em pacientes com sarcoidose. Estabelecido a acurácia e reprodutibilidade deste método, pode-se esperar que venha a ser útil na caracterização de pacientes com suspeita de HP, já que disfunção

ventricular esquerda, sistólica ou diastólica, é uma causa importante de hipertensão pulmonar pós-capilar. Estudos adicionais utilizando o ecocardiograma com doppler tecidual devem ser realizados, em particular, com a complementação do estudo invasivo, para que se possa verificar a sua acurácia em excluir ou diagnosticar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, com o intuito de diagnosticar hipertensão arterial pulmonar.

Limitações

Este estudo tem algumas limitações que merecem ser consideradas. Esse é um estudo realizado em um único centro – um serviço terciário. Essa limitação deve ser considerada antes de se generalizar esses dados para outros serviços.

Num estudo de prevalência, a situação ideal seria que todos os pacientes em risco fossem avaliados. Foram avaliados 72 dos 163 pacientes ativos do Ambulatório de Sarcoidose. O recrutamento telefônico, o fato de alguns pacientes residirem fora de São Paulo e outros haverem faltado repetidas vezes à avaliação, ou literalmente se recusado a participar do estudo, podem ter ocasionado um viés de seleção.

O ecocardiograma, embora reconhecidamente uma boa ferramenta de rastreamento para HP, não é uma ferramenta perfeita. Bourbonnais e Samavati [50] descrevem que, utilizando apenas a pressão estimada pelo ecocardiograma (PSAP > 40 mmHg), teriam perdido o diagnóstico de HP em 30% dos pacientes, num estudo que utilizou também o teste de caminhada de 6 minutos repetidamente anormal para indicar o estudo invasivo. No presente estudo, tentou-se diminuir a possibilidade de falsos negativos

utilizando-se a velocidade da regurgitação tricúspide (VRT) com corte de 2,5 m/s – um valor inferior ao sugerido pelo Consenso de Hipertensão Pulmonar, numa tentativa de aumentar a sensibilidade do exame. Trabalhos anteriores utilizaram estratégia de rastreamento semelhante [78-80].

No presente estudo, foram testadas variáveis clínicas e laboratoriais objetivas e de fácil documentação para comparar os pacientes com e sem HP. No entanto, importantes variáveis não foram empregadas, como escores de dispnéia, o teste de caminhada de 6 minutos, e achados do exame físico. Por outro lado, o grande número de variáveis testadas pode gerar detecção de associações espúrias.

Tempo prolongado entre a realização do ecocardiograma pode ter comprometido a coerência de um estudo de prevalência, projetado como um corte transversal. Esse impasse foi resolvido repetindo-se o ecocardiograma nos casos em que o cateterismo se postergou por mais de 3 meses após o ecocardiograma. Isso garantiu que todos os pacientes realizassem cateterismo menos de 30 dias após o ecocardiograma.

Por fim, a prevalência pode estar subestimada, pois uma paciente da amostra faleceu após a realização do ecocardiograma, antes da realização do estudo invasivo, de causa aparentemente não relacionada à sarcoidose.

Perspectivas

O presente estudo, após rastreamento de uma amostra de pacientes ambulatoriais com diagnóstico de sarcoidose, encontrou uma prevalência de hipertensão pulmonar de 5,5% (IC 95% 0,2-10,8%). Encontrou ainda um possível marcador tomográfico, eventualmente associado a uma maior razão de chances de diagnóstico de hipertensão pulmonar. Não encontrou diferença na dosagem do BNP entre pacientes com e sem HP (e não tem poder estatístico para afastá-la)..

Em artigo de revisão publicado em 2010, Palmero e Sulica sugerem um algoritmo, não validado, para rastreamento de hipertensão pulmonar em pacientes com sarcoidose. As autoras sugerem que uma avaliação ecocardiográfica seja oferecida a pacientes com os achados:

- dispnéia (de início recente, progressiva ou inexplicada)
- relação CVF/DLCO > 1,6,
- DLCO < 30 com estadiamento radiológico 4 ou DLCO < 50 com estadiamento radiológico 0-3
- teste de caminhada de 6 minutos < 400 m

Sem maiores pretensões, como exercício de possibilidades, adaptamos o algoritmo, incluindo o achado tomográfico de aspectos parenquimatosos sugestivos de fibrose (presença simultânea de 3 dos seguintes: massas, espessamento septal, vidro fosco, faveolamento, bandas parenquimatosas ou distorção da arquitetura) nas indicações de ecocardiografia.

Um em cada 20 pacientes acompanhados em ambulatórios terciários de sarcoidose pode ter hipertensão pulmonar. A importância da avaliação hemodinâmica para pacientes com suspeita diagnóstica de HP está consolidada na literatura [33], inclusive para pacientes com sarcoidose [53]. Novas estratégias de rastreamento, de baixo custo e risco, devem ser testadas. Para além do diagnóstico, ensaios clínicos incluindo pacientes com HP associada à sarcoidose são necessários, para verificar se tais pacientes se beneficiam do tratamento específico hoje disponível para hipertensão pulmonar.

Conclusão

A prevalência de hipertensão pulmonar entre pacientes ambulatoriais com sarcoidose é 5,6%. Em geral, os pacientes com HP associada à sarcoidose têm doença parenquimatosa pulmonar mais grave, embora a HP não esteja restrita a estes pacientes. Mesmo em pacientes previamente triados pelo eco ($VRT > 2,5$ m/s), a pressão sistólica da artéria pulmonar não foi acurado em diagnosticar HP. Novos estudos são necessários para detectar ou afastar uma diferença nos níveis séricos de BNP entre pacientes com e sem sarcoidose.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :..... SEXO : .M F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:.....TELEFONE:.....
-

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Estudo da prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com sarcoidose, e sua correlação com aspectos clínicos, sorológicos, radiológicos e funcionais da doença.**.....

.....
PESQUISADOR: AGOSTINHO HERMES DE MEDEIROS NETO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 102419.....

UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 MESES.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: a Sarcoidose é uma doença que pode se comportar de forma benigna, com desaparecimento dos sintomas, ou pode levar a complicações graves, como o mau funcionamento dos pulmões, coração e outros órgãos. Uma complicação rara da sarcoidose é o aumento da pressão arterial pulmonar. Pouco se sabe sobre a causa da hipertensão arterial pulmonar nessa na Sarcoidose: por que ela acontece em alguns pacientes, e quais as pistas que os médicos têm para procurá-la.
2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: o Sr. (a Sra.) será submetido a uma entrevista médica, com perguntas sobre sintomas pulmonares; será examinado pelo médico, que auscultará seu peito para ouvir o coração e os pulmões, verificará a pressão arterial, contará seus batimentos cardíacos e sua respiração. Depois, fará um teste chamado Ecocardiograma Transtorácico, exame que estuda a forma e o funcionamento do coração por meio de ultrassom, e permite calcular o valor aproximado da pressão arterial pulmonar, ou seja a pressão do sangue dentro das artérias que ligam o coração e os pulmões. Será coletado sangue para dosagem de uma substância chamada BNP, que pode estar aumentada nos casos de hipertensão pulmonar. Os exames que o Sr. (a Sra.) já tiver realizado ao longo do acompanhamento médico, como exames de sangue e urina, provas de função pulmonar, radiografias e tomografia computadorizada do tórax, serão avaliados durante este estudo. Os resultados destes exames serão estatisticamente estudados e cruzados entre si e com os resultados do ecocardiograma, para gerar mais informações sobre a sarcoidose.
3. Desconfortos e riscos esperados: o Ecocardiograma é realizado com o Sr. (a Sra.) deitado em uma maca adequada, com busto voltado para cima e depois para o lado esquerdo. Será aplicado um pouco de gel sobre o seu busto, e, com um aparelho semelhante a um microfone, em contato com seu busto, serão coletadas informações sobre seu coração. Será necessário prender a respiração por poucos segundos, durante o exame. O exame é semelhante a uma ultrassonografia, e não utiliza radiação. A coleta do sangue para dosar o BNP será feita por meio de uma picada na artéria do braço.
4. Benefícios que poderão ser obtidos: Para o Sr. (a Sra.): o Sr. (a Sra.) receberá informações sobre o funcionamento de seu coração, e sobre a sua pressão arterial pulmonar. Se for descoberta alguma anormalidade, o seu médico da Pneumologia do HC será informado, e o Sr. (a Sra.) será encaminhado para tratamento adequado no HC. Para os pesquisadores, os médicos, e todos os pacientes com diagnóstico de sarcoidose, a pesquisa fornecerá informações sobre os efeitos dessa doença no coração e na pressão arterial pulmonar.
5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

Referências bibliográficas

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JE, Bois R et al. (ATS/ERS/WASOG Committee): Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-755.
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2153-65.
3. James DG, Sharma OP, From Hutchinson to now: a historical glimpse. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:416-23.
4. Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:22-35.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA et al. Clinical Characteristics of patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-9.
6. Jindal SK, Gupta D, Aggarwal AN. Sarcoidosis in developing countries. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:448-54.
7. Efferen LS. The challenge of sarcoidosis. *Chest.* 2001;120:697-9.
8. Swigris JJ, Olson AL, Huie JT, Fernandez-Perez ER, Solomon J, Sprunger D et al. Sarcoidosis-related Mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1524-30.
9. Oswald-Richter KA, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Semin Resp Crit Care Med.* 2010; 31:375-9.

10. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:36-52.
11. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis--immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:3-14.
12. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Resp Crit Care Med.* 2010; 31:390-403.
13. Baughman, RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9 (Suppl2):S8.
14. Iannuzzi MC. Genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:15-21.
15. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz ED et al. Familial aggregation of sarcoidosis: a case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2085–91.
16. Du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med.* 2003;253:4–17.
17. Moler DR. Potential Etiologic Agents in Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:465-8.
18. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol.* 2002;40:198–204.

19. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005;201:755-67.
20. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advantages in sarcoidosis. *Chest*. 2011; 139:174-182.
21. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28:53-74.
22. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28:102-20.
23. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:573-81.
24. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:83-101.
25. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic Modalities in Sarcoidosis: BAL, EBUS and PET. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31:404-8.
26. Lazar CA, Culvier DA. Treatment of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31:501-18.
27. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003; 289:3300-3.
28. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, Moller DR, Balkissoon RC, Winget DB et al. Use of fluticasone in acute symptomatic

- pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19:198-204.
29. Baughman RP, Lower EE. Novel therapies for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:128-33.
 30. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–6.
 31. Baughman RP, Drent M, Kavuru MS, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795–802.
 32. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:134-40.
 33. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34:1219-63.
 34. Zalman A, Fljalkowska I, Hassoun PM, Tuder RM. One hundred years of research in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005; 33:425-31.
 35. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351:1425-36.
 36. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based

- treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):81-8.
37. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 1483-9.
 38. Damuth TE, Bower JS, Cho K, Dantzker DR. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest.* 1980; 78: 888-91.
 39. Takemura T, Matsui Y, Oritsu M, Akiyama O, Hiraga Y, Omichi M et al. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: granulomatous angiitis and microangiopathy in transbronchial lung biopsies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;418:361.
 40. Rosen Y, Moon, S, Huang CT, Gourin A, Lyons HA. Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1977;101:170-4.
 41. Westcot JL, DeGraff AC Jr. Sarcoidosis, hilar adenopathy and pulmonary artery narrowing. *Radiology.* 1937;108:585-6.
 42. Nunes H, Humpbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti J-P et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61:68-74.
 43. Battesti JP, Georges R, Basset F, Saumon G. Chronic cor pulmonale in pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 1978; 33:76-84.

44. Davies J, Nellen M, Goodwin JF. Reversible pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Post Grad Med J.* 1982; 58:282-5.
45. Rizzato G, Pezzano A, Sala G, Merlini R, Ladelli L, Tansini G et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur J Respir Dis.* 1983; 64:121-8.
46. Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, Zielinski J. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1990; 3:403-7.
47. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Kosuke O, Mishima M et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006;129:1246-52.
48. Shorr AF, Helman DL, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005; 25: 783-8.
49. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003; 124:922-8.
50. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2008; 32:296-302.
51. Rodrigues FG. Avaliação da evolução na sarcoidose [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.
52. Silva LCC, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Fernandes JC, Fortuna FP et al. Sarcoidose no sul do Brasil: estudo de 92 pacientes. *J Bras Pneumol.* 2005; 31:390-406.

53. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. The Importance of Hemodynamic Evaluation. *Chest*. 2010;138:1078-85.
54. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8.
55. Mark DB, Felker GM. B-Type natriuretic peptide – a biomarker for all seasons? *N Eng J Med*. 2004;350:718-20.
56. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.
57. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.
58. Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2001; 345:1014-21.
59. Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2007;101:69-75.
60. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, Carvalho CR. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a

haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:509-13.

61. Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, Bogossian H. Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:907-11.
62. Souza R, Jardim C, Carvalho C, Rubinfeld G. The role of NT-proBNP as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:1627; author reply 1627-8.
63. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3503–8.
64. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, et al. Brain Natriuretic Peptide and Exercise Capacity in Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 360-5.
65. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26:319-38.
66. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; 26:511-22.

67. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005; 26:720-35.
68. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*.1999;32:703-17.
69. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*.1999;32:729-37.
70. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697-722.
71. Silva CIS, Marchiori E, Souza-Júnior AS, Müller NL. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36:99-123.
72. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.

73. Paulus WJ, Tschöpe D, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2539-50.
74. Mesquita ET, Jorge AJT, Ribeiro ML. Doppler Tecidual e a Nova Diretriz Européia de Diastologia. *Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc*. 2009; 22:53-6.
75. Jorge AJL, Rosa MLG, Faria CAC, Fernandes LCM, Ribeiro ML, Lima RD et al. Aplicabilidade da Diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia para Diagnóstico e Exclusão de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal em Pacientes Ambulatoriais (Estudo APLICIA): delineamento do estudo e metodologia. *Rev SOCERJ*. 2008;21:232-8.
76. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–84.
77. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier F, Diot E, Sibilia J et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792–800.

78. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:108–13.
79. Fonseca GHH. Diagnóstico de hipertensão pulmonar em indivíduos adultos com doença falciforme [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.
80. Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barrett AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23:108-16.
81. Palmero V, Sulica R. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: assessment and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31:494-500.