

100 perguntas em DPI-FP

Avançar



100 perguntas
em DPI-FP

Capítulo 3
Anatomopatologia na DPI-FP

LER

Capítulo 1
Definição de DPI-FP

LER



Capítulo 2
Imagen na DPI-FP

LER

Capítulo 4
Fibrose Pulmonar Idiopática

LER

Capítulo 6
Pneumonite de Hipersensibilidade

LER



DPIs

Capítulo 9
Exposição Ocupacional

LER



Capítulo 10
Sarcoidose

LER



Capítulo 8
Pneumonia Intersticial Idiopática Inclassificável

LER

Capítulo 5
Autoimunes

LER



Capítulo 7
Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

LER

Prefácio



Discussão

Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



1. O que entendemos por sarcoidose fibrosante?



2. Qual a prevalência da sarcoidose?



3. Qual é a apresentação radiológica da sarcoidose fibrosante?



4. Quais as características histológicas da sarcoidose fibrosante?



5. Qual o perfil funcional na sarcoidose fibrosante?



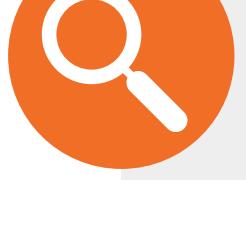
6. Qual o curso clínico da sarcoidose na sua forma fibrosante?



7. Quais os factores determinantes de mau prognóstico?



8. Qual é abordagem terapêutica médica na sarcoidose fibrosante?



9. Quais as direcções futuras na terapêutica e manejo da sarcoidose fibrosante?



10. A terapêutica cirúrgica tem lugar na abordagem do doente com sarcoidose?



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



1. O que entendemos por sarcoidose fibrosante?

Apesar da sua primeira descrição, em 1869, já distar 150 anos, a causa da sarcoidose permanece desconhecida. Trata-se de uma doença multisistémica que envolve frequentemente o pulmão, a pele e os olhos. Outros órgãos podem ser envolvidos nomeadamente o fígado, o baço, os gânglios linfáticos, as glândulas salivares, o coração, o sistema nervoso, os músculos, os ossos e os rins.¹ A característica diagnóstica distintiva exige a presença de granulomas epitelioides não caseosos. A formação deste granuloma envolve uma complexa interacção entre os factores genéticos do hospedeiro e os factores ambientais e agentes infecciosos. Igualmente complexa e não totalmente compreendida é a evolução da inflamação granulomatosa. Não se consegue predizer o desenvolvimento de uma doença clinicamente relevante com resolução (espontânea ou após terapêutica) ou a persistência e progressão para fibrose dos órgãos afectados.

O envolvimento pulmonar ocorre na maioria dos casos de sarcoidose e 90% destes apresentam alterações radiológicas descritas historicamente por Scadding como ocorrendo em quatro estádios radiológicos:

- **estádio I:** adenopatias hilares bilaterais (>50% dos casos);
- **estádio II:** adenopatias hilares bilaterais acompanhadas de infiltrado parenquimatoso (25-50% dos casos);
- **estádio III:** infiltrado parenquimatoso sem adenopatias (15% dos casos);
- **estádio IV:** alterações fibróticas irreversíveis (20% dos casos).² O uso generalizado da TC torácica veio tirar relevo a esta classificação, mas continua a ser utilizada na prática clínica como orientadora da terapêutica e do prognóstico.

Sarcoidose fibrosante é, portanto, o termo referente a este último estádio de Scadding associado a alterações estruturais pulmonares persistentes que condicionam pior prognóstico. Por vezes, também, nomeada de sarcoidose terminal ou, como proposto, por Patel *et al* de sarcoidose avançada, englobando “o espectro de incapacidades funcionais, alterações radiológicas, características histológicas e complicações que estão associadas a morbilidade substancial, aumentam o risco de mortalidade e que são tipicamente difíceis de tratar”.³



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

· Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



2. Qual a prevalência da sarcoidose?

A doença está dispersa mundialmente e as suas manifestações clínicas e respostas ao tratamento são reconhecíveis nas diversas regiões do globo. Contudo, a localização geográfica e a raça parecem condicionar algumas formas de apresentação específicas da doença. São exemplo disso o predomínio das lesões cutâneas na raça negra, o eritema nodoso e o envolvimento ocular nos países escandinavos, e a sarcoidose cardíaca no Japão.⁴

A taxa de prevalência varia de < 1 a 40 casos por 100 000 na população mundial sendo mais comum nos países escandinavos (160 por 100 000), na Europa Central, Estados Unidos da América e Japão. Tem formas de apresentação mais graves na raça negra do que nos caucasianos e é descrita classicamente uma maior prevalência nas mulheres. A distribuição geográfica e as diferenças na apresentação clínica apoiam a hipótese etiológica de que a sarcoidose seja desencadeada por mais de um agente causal em indivíduos geneticamente susceptíveis. Diversos alelos do antigénio leucocitário humano classe II (HLA) estão associados a susceptibilidade e cronicidade e agentes infecciosos como as micobactérias e *Propiniobacterium acnes* descritos como factores desencadeantes, no entanto, não existe consenso nesta etiopatogenia microbiológica.

A forma fibrosante (estádio IV) ocorre em 5,4 a 20% dos casos com envolvimento pulmonar.⁵



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



3. Qual é a apresentação radiológica da sarcoidose fibrosante?

A expressão radiológica pulmonar da sarcoidose fibrótica pode existir desde fases precoces da detecção da doença, mas a progressão ao longo do tempo nem sempre conduz a alterações de carácter irreversível ou ao défice funcional respiratório significativo.²

O processo fibrótico pode instalar-se progressivamente em 2-14 anos.⁶ É comum a densificação linear fibrótica irradiando dos hilos para as áreas adjacentes nos andares superiores e médios pulmonares, com alterações enfisematosas acima e abaixo da fibrose.²

Poderão ocorrer de modo muito expressivo, áreas de consolidação de contornos irregulares com alterações fibróticas, retracção do parênquima pulmonar circundante e significativa distorção da árvore traqueobrônquica e vascular, com predomínio perihilar e superior. Estas lesões tipo massa impõem alterações da arquitectura do parênquima pulmonar podendo induzir um compromisso pulmonar severo.

Nas áreas densamente fibróticas sobretudo com distribuição central e superior é frequente ocorrer a doença fibrocavitária.

As cavidades podem ser encontradas em todos os estádios da sarcoidose, mas são mais comuns no estádio II e IV, com uma prevalência radiográfica reportada de 0,6-1,3% e em TC em 2,2%. Tendem a ser múltiplas, quer unilaterais ou bilaterais, de dimensões variáveis 10-100 mm de diâmetro e com paredes finas ou espessas, relacionando-se estas últimas mais frequentemente com os micetomas aspergilares.⁷

Quer isoladamente, quer em conjunto com a distorção fibrótica arquitectural pulmonar, surgem alterações brônquicas nomeadamente as estenoses brônquicas e as bronquiectasias.



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



3. Qual é a apresentação radiológica da sarcoidose fibrosante?

A distorção arquitectural induzida pela fibrose e a compressão extrínseca das lesões ganglionares persistentes, frequentemente calcificadas, sobre as artérias pulmonares podem também contribuir para a irregularidade e tortuosidade vascular promovendo a hipertensão pulmonar.

Num número reduzido de doentes verifica-se a progressão para fibrose pulmonar irreversível.

Provavelmente estarão envolvidos factores predisponentes, nomeadamente genéticos nesses doentes com susceptibilidade aumentada à progressão para fibrose pulmonar com características radiológicas de pneumonia intersticial do tipo usual (UIP), embora a expressão fibrótica subpleural tenda a ser mais expressiva nos andares médio e superior. O “favo de mel” apresenta quistos de dimensões maiores que na FPI.⁸

A histologia destes casos pode demonstrar ainda envolvimento granulomatoso da doença,^{5,9} mas outros os achados podem ser concordantes com o padrão histológico de UIP.⁵



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



4. Quais as características histológicas da sarcoidose fibrosante?

O diagnóstico de sarcoidose é fundamentado quando as manifestações clínicas e a apresentação radiológica é suportada pela presença de granulomas não caseosos em material bióptico, após exclusão de outras causas de inflamação granulomatosa. Os granulomas sarcoidóticos são bem formados; contêm células epitelioides ou células gigantes multinucleadas rodeadas de infiltrado linfocitário, com localização peri-linfática, em redor dos feixes broncovasculares e septos interlobulares. No entanto, em alguns quadros clínicos (como por exemplo o Síndrome de *Löfgren*, o *lupus pernio* ou o Síndrome de *Heerfordt*) e de acordo com as recomendações da American Thoracic Society (ATS) é possível assumir um diagnóstico presuntivo de sarcoidose sem recurso a biópsia.¹⁰

A sarcoidose fibrosante é tipicamente caracterizada por fibrose intersticial grave que ocorre ao longo dos eixos broncovasculares embora pouco se conheça sobre a progressão da inflamação granulomatosa até à fibrose pós-granulomatosa. À medida que a cronicidade da inflamação se instala o infiltrado linfocítico tende a desaparecer dando lugar a granulomas mais fibróticos com nódulos hialinizados e ricos em colagénio eosinofílico. A sarcoidose no estádio fibrosante pode já não apresentar granulomas e apresentar um padrão UIP, o que pode colocar dificuldades no diagnóstico diferencial com a FPI.

Alguns autores defendem que a presença de pneumonite intersticial crónica, especialmente o padrão UIP, é um marcador de prognóstico, representando um sub-grupo de doentes com doença mais rapidamente progressiva baseado no tempo entre o diagnóstico e o transplante.⁵



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



4. Quais as características histológicas da sarcoidose fibrosante?

Raghu et al¹¹ arriscam mesmo a hipótese de um novo fenótipo (*Combined Sarcoidosis and IPF: CS-IPF*) de características clínicas e radiológicas de FPI com sarcoidose com comprovação histológica - em outro lobo pulmonar ou outros tecidos - mas onde se verifica uma sobrevida média semelhante à FPI.

Seja coincidência de dois diagnósticos ou uma verdadeira associação de doenças, constatam-se características clínicas semelhantes à FPI, diferindo dos doentes com sarcoidose fibrosante tanto clínica como radiologicamente (fibrose predominante nas bases) e que devem ser considerados para terapêutica antifibrótica e lista de transplante com os critérios de FPI.



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

· Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário
Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



5. Qual o perfil funcional na sarcoidose fibrosante?

A gravidade do compromisso funcional tem uma correlação moderada com a extensão da sarcoidose quando avaliada por TC tórax de alta resolução. A avaliação funcional inicial não consegue predizer a progressão da doença, revelando-se, portanto, mais útil na definição dos mecanismos responsáveis pela sintomatologia.

O perfil funcional típico é o de uma alteração restritiva com diminuição da capacidade de transferência alvéolo-capilar de monóxido de carbono (DLco). No entanto, em algumas coortes de sarcoidose a obstrução brônquica mostrou-se mais prevalente.¹²

A sarcoidose fibrosante pode apresentar-se com qualquer combinação de padrão obstrutivo e restritivo nas provas funcionais, sendo a obstrução comum até 75% dos casos de fibrose pulmonar. O padrão de alteração ventilatória mista traduz a diminuição das propriedades elásticas e/ou do calibre da via aérea. Neste contexto, a presença precoce de obstrução da via aérea com ou sem resposta broncodilatadora positiva, é um preditor de pior prognóstico a longo prazo.³ O padrão ventilatório restritivo na sarcoidose fibrosante reflecte a redução dos volumes pulmonares estáticos e a limitação das trocas gasosas, sendo a DLco o teste mais sensível. São referidos em sarcoidose com estádios radiológicos II a IV maior percentagem de redução de DLco do que alteração do parâmetro de capacidade pulmonar total. Comparativamente à FPI, a sarcoidose fibrosante apresenta menor decréscimo da DLco para o mesmo volume pulmonar, reflectindo as diferenças na relação ventilação-perfusão das duas doenças especialmente no que concerne à distribuição da fibrose e ao envolvimento das vias aéreas.

Sendo a dispneia na sarcoidose fibrosante dominante e multifactorial a prova de esforço cardio-respiratória pode ser útil. Poder-se-á observar reserva respiratória comprometida, gradiente alveolo-arterial elevado e redução do consumo máximo de oxigénio (VO_{max}). Este último parâmetro está particularmente afectado pelo aumento do espaço morto verificado na sarcoidose fibrosante.



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



6. Qual o curso clínico da sarcoidose na sua forma fibrosante?

A diversidade da apresentação clínica da sarcoidose, o facto de poder apresentar remissão espontânea e de afectar indivíduos jovens tem contribuído para que a mortalidade por esta doença seja subvalorizada. De facto, a forma fibrosante, que surge em cerca de 5% dos doentes, é responsável pela maior parte da morbilidade e mortalidade associadas à sarcoidose. A taxa de mortalidade por sarcoidose é, classicamente, referida como sendo 1 a 5%.¹ Estimativa criticada pela escassez de dados relativos à mortalidade por sarcoidose fibrosante ou induzida pela toxicidade da terapêutica.

O curso clínico da sarcoidose fibrosante é muito variável e inespecífico, e dependente da extensão e localização do envolvimento pulmonar. Por exemplo, a pieira e a tosse produtiva serão os sintomas predominantes nos doentes com uma apresentação fibrocavitária representando a distorção da arquitectura brônquica, enquanto num fenótipo fibrótico com padrão UIP o sintoma cardinal será a dispneia com ou sem tosse seca. A dispneia é, no entanto, o denominador comum a todos os fenótipos e obriga a um diagnóstico causal detalhado, para despiste de complicações. No exame objectivo a presença de crepitações na auscultação pulmonar ou o hipocratismo digital são raros, com exceção da existência de bronquiectasias difusas nos lobos inferiores ou a constatação de um padrão UIP.

A história natural da sarcoidose fibrosante irá depender da actividade da doença e do aparecimento de complicações. As complicações mais frequentes são a hipertensão pulmonar e a aspergilose pulmonar crónica.





Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



6. Qual o curso clínico da sarcoidose na sua forma fibrosante?

A hipertensão pulmonar tem sido cada vez mais reconhecida como compilação da sarcoidose, com uma prevalência de 5 a 79%, consoante a população estudada. Com uma etiologia multifactorial, abarcando mais do que a hipoxemia crónica, é responsável por um risco dez vezes superior de mortalidade. A aspergilose pulmonar crónica na sua forma de aspergilomas é frequente na forma fibrocavitária da doença e estimada aparecer em 3 a 12% dos casos.¹² A fadiga crónica é também altamente prevalente na sarcoidose, particularmente nas mulheres, afectando quase metade dos casos de sarcoidose e podendo permanecer mesmo após a resolução de outros sintomas. A fadiga acresce dificuldade no manejo da doença podendo estar relacionada com depressão, distúrbios do sono, neuropatia de pequenas fibras, factores socioeconómicos e efeitos adversos da terapêutica.



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



7. Quais os factores determinantes de mau prognóstico?

A sarcoidose pode persistir activa indefinidamente, o que por si só aumenta a probabilidade de evolução desfavorável.

Determinados factores são considerados de risco para uma actividade persistente da doença, como sejam: a raça negra, idade > 40 anos, estádios radiológicos mais elevados (III ou IV), a presença de distorção da arquitectura brônquica, a presença de alterações quísticas, a necessidade de terapêutica, a esplenomegalia, o envolvimento multiorgânico, nomeadamente o envolvimento cardíaco, ósseo, das vias aéreas superiores, o lupus pernio, e a nefrocalcinoze.

Certas características genéticas são mais propensas a determinar o tipo de evolução que a doença vai apresentar. Alguns抗énios leucocitários humanos (HLA) de Classe II relacionam-se com maior probabilidade de resolução como HLA-DRB1*0301 e HLADQB1*0201, enquanto que HLA-DRB1*15 e HLA-DQB1*0602 são associados à cronicidade.¹³

Outros polimorfismos genéticos estudados foram igualmente relacionados com diferentes prognósticos.

A presença de dispneia no início da doença pode reflectir uma lesão pulmonar mais extensa e diminuição da função pulmonar. Quer a dispneia inicial, quer a diminuição da função pulmonar foram relacionados com a progressão mais grave da doença.³

As lesões extrapulmonares severas e refractárias, como o envolvimento neurológico e o cardíaco podem excluir a candidatura para o transplante pulmonar.





Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



7. Quais os factores determinantes de mau prognóstico?

A doença fibrótica tende a instalar-se preferencialmente nas áreas geralmente mais envolvidas pela doença nos andares médios e superiores. Quando as características não respeitam esta tipologia, podemos considerar alternativas diagnósticas ou sobreposição de patologias, o que em nada melhora o prognóstico.

A expressão fibrocavitária com as complicações infeciosas fúngicas, geralmente aspergilares, mas também as infecções recorrentes ou persistentes induzidas pelas alterações estruturais que se associam, como as bronquiectasias contribuem para uma evolução desfavorável. A ocorrência de hemoptises neste contexto tendem igualmente a comprometer o prognóstico.

Alguns dos doentes com doença fibrótica vão evoluir com insuficiência respiratória, inclusive gradualmente para a falência respiratória.

A hipertensão pulmonar associada à sarcoidose (HPAS) pertence ao grupo 5 da classificação das causas de hipertensão pulmonar da OMS (hipertensão pulmonar induzida por mecanismos desconhecidos e/ou multifactoriais).

Nela estão envolvidos vários mecanismos como a infiltração granulomatosa dos vasos, a oclusão do leito pulmonar capilar induzida por fibrose, a compressão extrínseca das artérias pulmonares, a hipoxemia, a disfunção cardíaca esquerda.¹⁴ Características de doença veno-oclusiva pulmonar são um achado imanológico frequente em doentes com sarcoidose e HTP.¹⁵

A HPAS condiciona pior prognóstico, uma mortalidade dez vezes maior e uma sobrevida aos 5 anos de 59%.⁷ O diagnóstico de HTP surge em 75% dos doentes com sarcoidose em lista de transplante.¹⁶

Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

· Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário
Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente

8. Qual é abordagem terapêutica médica na sarcoidose fibrosante?

Na sarcoidose mesmo nos casos com evolução favorável, quando a terapêutica é iniciada, geralmente é mantida por 9-12 meses, podendo ser necessário, em caso de recaídas, tratamentos mais longos.¹²

A sarcoidose com actividade persistente, mesmo sem evidência de significativa fibrose, mas com repercussão e agravamento progressivo, poderão requerer terapêutica durante vários anos, geralmente com corticoterapia em baixas doses em associação com agentes poupadões de corticóides, como o metotrexato, azatioprina, hidroxicloroquina, leflunomida (**Figura 1**).

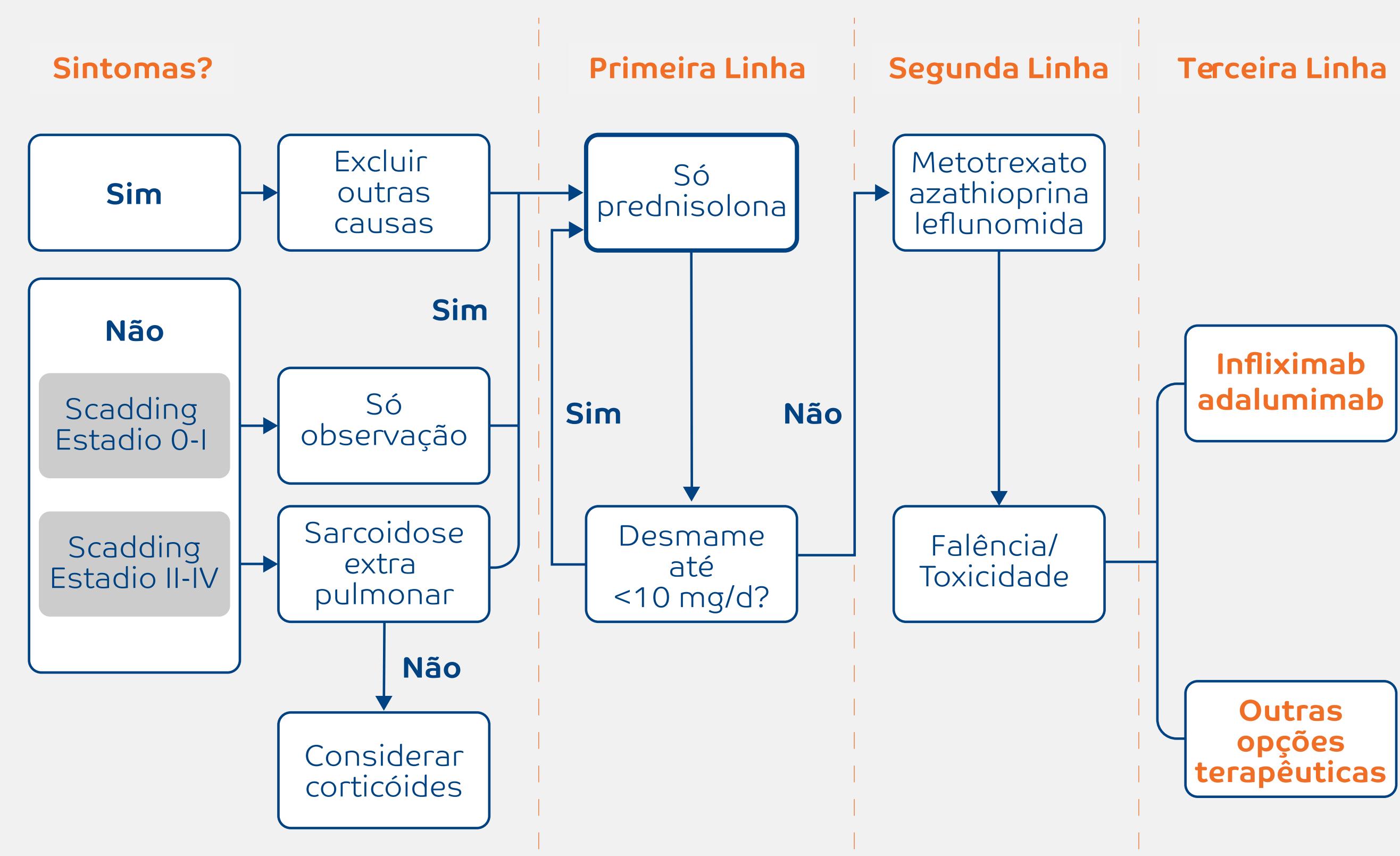


Figura 1: Adaptado de Ying Zhou, Elyse E. Lower, Huiping Li & Robert P. Baughman, Clinical management of pulmonary sarcoidosis, Expert Review of Respiratory Medicine, 2016



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



8. Qual é abordagem terapêutica médica na sarcoidose fibrosante?

Dada a imunossupressão prevista deve ser incentivado quer o cumprimento do Programa Nacional de Vacinação quer o uso de vacinação antigripal e antipneumocócica. Em alguns contextos, deve igualmente considerar-se a profilaxia para a pneumocistose e para a tuberculose.¹⁷

A **expressão fibrótica** na sarcoidose persistente pode estar presente desde o início conhecido da doença ou vir a instalar-se posteriormente, reflectindo provavelmente fenótipos diferentes de doentes. O momento em que o doente nos chega para avaliação, pode coincidir com a fase diagnóstica ou pode ocorrer após várias tentativas terapêuticas, maioritariamente com corticoterapia.

Num primeiro cenário é obtido o diagnóstico e o doente é geralmente submetido a terapêutica imunossupressora, em primeira linha com a corticoterapia, mas a presença das alterações fibróticas leva muitas vezes a considerar-se que a resposta à terapêutica não ocorreu.

Num segundo cenário de doença longa fibrosante, com ou sem atitude terapêutica prévia, a abstenção terapêutica pode parecer constituir a melhor opção.

É frequente ainda uma opção hesitante em que os doentes permanecem com dose baixa ou intermédia de corticosteróides indefinidamente, havendo subidas transitórias sempre que há agravamento, motivada pela impressão clínica que esta estratégia será melhor do que deixar o doente sem qualquer terapêutica.

Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



8. Qual é abordagem terapêutica médica na sarcoidose fibrosante?

Na realidade, a evolução da sarcoidose é imprevisível, mesmo na doença fibrosante avançada, em que a par de alterações fibróticas e das alterações estruturais com improvável potencial de recuperação, coexistam alterações micronodulares ou infiltrados alvéolo-intersticiais que geralmente traduzem actividade da doença e potencialmente melhorem com a terapêutica. Não existem marcadores biológicos fiáveis para determinar a actividade da doença. A demonstração da sua actividade pode ser investigada com o recurso à PET, mas por agora ainda não existe evidência científica suficiente que permita o seu uso regular com esta indicação.¹⁸

Num número significativo de doentes transplantados com sarcoidose é ainda demonstrável actividade da doença granulomatosa.

A abstenção terapêutica só fará sentido depois de ser tentada uma abordagem terapêutica bem conduzida e por tempo suficiente. Admitimos que o potencial de resposta nestes casos possa ser mais lento e não deva ser medido com os tempos de tratamento propostos para a sarcoidose não complicada.

O primeiro esforço terapêutico é geralmente efetuado com prednisolona, como na sarcoidose não fibrosante com indicação terapêutica, mas quer pela iatrogenia que lhe é associada sobretudo em esquemas com doses mais elevadas ou prolongadas, a introdução de terapêutica de segunda linha deve ser considerada em esquema de associação, sendo o metotrexato o fármaco de segunda linha mais utilizado, mas outros como a azatioprina podem ser igualmente considerados. Na necessidade de maximizar a resposta ou comprovar a ausência dela deve igualmente considerar-se juntar-se ao esquema terapêutico o infliximab.

Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



8. Qual é abordagem terapêutica médica na sarcoidose fibrosante?

Mesmo em doentes candidatos a transplante pulmonar, pode ocorrer melhoria significativa na qualidade de vida e inclusive desmame da oxigenoterapia suplementar quando colocados sob terapêutica farmacológica adequada¹⁶.

Na consideração do transplante pulmonar, devem ser activamente procuradas e corrigidas as comorbilidades que possam apresentar como por exemplo osteoporose, obesidade, cardiomiopatia e diabetes. Os doentes que não melhorem após terapêutica imunossupressora bem conduzida devem ser propostos para transplante pulmonar.

Decorrentes das alterações que estão associadas à sarcoidose fibrótica persistente, como a distorção e a obstrução das vias aéreas, as bronquiectasias que podem ser dominantes quer nos sintomas, quer nas complicações, merecendo toda uma estratégia dirigida incluindo a broncodilatação, a cinesiterapia respiratória, o uso de antibioterapia inalada ou oral (azitromicina) de longa duração.

As hemoptises quer em relação com bronquiectasias ou a outras alterações estruturais das vias aéreas, quer em relação com as cavitações, constituído os micetomas quando colonizadas, vão requerer no seu manuseio tratamento médico em primeira linha, recurso a técnicas endoscópicas invasivas ou à cirurgia.

A hipertensão pulmonar frequentemente associada à sarcoidose com actividade persistente e fibrótica deve igualmente ser alvo de terapêutica dirigida.



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



9. Qual é abordagem terapêutica médica na sarcoidose fibrosante?

Apesar da evolução no conhecimento da sarcoidose diversas questões se encontram ainda em aberto na abordagem e tratamento da doença. A caracterização da magnitude da doença com dados epidemiológicos baseados em registos organizados e critérios diagnósticos homogéneos e universais são áreas de necessário desenvolvimento.

A terapêutica da sarcoidose é dirigida a evitar a insuficiência dos órgãos-alvo ou a melhorar a qualidade de vida, sendo actualmente baseada na terapêutica anti-inflamatória cujo paradigma é a prednisolona. No entanto, vários quadros clínicos não respondem a esta terapêutica como por exemplo a cirrose hepática, a fibrose pulmonar ou a hipertensão pulmonar associada à sarcoidose avançada. Também a fadiga parece resistente à terapêutica anti-inflamatória. A melhor definição de fenótipos clínicos com identificação de elementos preditores do comportamento da doença podem vir a ajudar a estabelecer protocolos terapêuticos mais personalizados.

A necessidade de ensaios clínicos multicéntricos é uma óbvia constatação e o recente reconhecimento de que existem características fenotípicas e genéticas comuns às diversas doenças fibróticas progressivas para além da FPI justificaram a realização de ensaios clínicos com os fármacos antifibróticos.¹⁹ O ensaio *INBUILD* demonstrou a eficácia e segurança do nintedanib em doentes com fibrose pulmonar progressiva não-FPI.²⁰ A análise dos sub-grupos de doentes incluídos neste ensaio, onde também foram incluídos doentes com sarcoidose, revelou que o nintedanib reduz a taxa de progressão da doença, quando avaliada pelo decréscimo da FVC, independentemente do diagnóstico de base da doença intersticial fibrótica.²¹ Aguardam-se resultados do ensaio que inclui pirfenidona vs. placebo em doentes com sarcoidose avançada.²²

Perante a constatação de que as doenças fibróticas progressivas poderão beneficiar da terapêutica antifibrótica disponível para a FPI, irá colocar-se um novo desafio para a hierarquização da terapêutica da sarcoidose.

Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



10. A terapêutica cirúrgica tem lugar na abordagem do doente com sarcoidose?

As técnicas de intervenção podem ser necessárias em algumas complicações induzidas pelas alterações estruturais pulmonares irreversíveis, nomeadamente no controlo de pneumotórax e de hemoptises.

Quando as hemoptises não se resolvem medicamente, nem com intervenção endoscópica ou por embolização arterial brônquica dirigida ou quando um pneumotórax não se resolve com a drenagem convencional, a intervenção cirúrgica pode ser necessária. O mau terreno pleuro-pulmonar e vascular induzido pela doença fibrótica, por vezes tornam estas intervenções de elevado risco ou pode mesmo contra indicá-las.

As hemoptises podem ocorrer no contexto inflamatório traqueobrônquico das bronquiectasias ou das estenoses brônquicas ou em surtos infecciosos concomitantes, mas muitas vezes relacionam-se com os micetomas, muito vascularizados tornando-as neste contexto frequentemente ameaçadores de vida. A instilação de anfotericina B intracavitária pode constituir alternativa à cirurgia quando esta está contra-indicada.²³

Na ausência de contra-indicações formais, o transplante pulmonar deve ser considerado na sarcoidose comprovadamente refractária à terapêutica médica com expressão fibroquística extensa e que limite significativamente a qualidade de vida, nomeadamente quando há dispneia classe 3 ou 4 da NYHA, hipoxemia em repouso, podendo estar presente a hipertensão pulmonar.

O transplante pulmonar na sarcoidose geralmente tem de levar em conta alguns contextos pulmonares e extrapulmonares da doença.

Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



10. A terapêutica cirúrgica tem lugar na abordagem do doente com sarcoidose?

A presença de micetoma e o espessamento pleural adjacente é encarado como contraindicação relativa, pelo risco de contaminação do terreno operatório, por induzir maior risco hemorrágico, por acentuar a demora cirúrgica, por agravar a isquémia e promovendo deste modo a disfunção do enxerto. Neste contexto o transplante duplo é preferido. Os resultados pós transplante são muito piores com uma sobrevida média de 16 meses comparados com 56,7 meses de outros grupos de doentes transplantados.²⁴

O tratamento antifúngico quer pré-transplante, quer a irrigação do espaço pleural durante e após o transplante, assim como profilaxia prolongada pós-transplante, têm contribuído para melhores resultados.

A sarcoidose cardíaca por exemplo pode comprometer elegibilidade se a sua função estiver gravemente comprometida, devendo por isso ser avaliada exaustivamente.

O transplante por sarcoidose permanece raro, entre 3% a 5% dos casos. Numa série com 695 doentes transplantados por sarcoidose pulmonar (3.3% do total de transplantes pulmonares), este diagnóstico não pareceu associado a pior sobrevida pós transplante ou a maior disfunção do enxerto.²⁵

O reaparecimento da doença granulomatosa nos pulmões transplantados pode verificar-se em cerca de um terço dos doentes entre 6 a 12 meses pós-transplante e embora haja referência ocasional a disfunção significativa do enxerto, geralmente o seu impacto na sobrevida é mínimo.¹⁶



Capítulo 10

Sarcoidose

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

• Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente



1. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J 1999;14(4):735–7
2. Scadding JG. The late stages of pulmonary sarcoidosis, Postgraduate Medical Journal 1970; 46, 530-536.
3. Patel DA, Budev M, Culver DA. Advanced ("End-stage") Pulmonary Sarcoidosis. In MA Judson editor. Pulmonary sarcoidosis: A guide for the practicing clinician, New York: Springer Science+Business Media; 2014 p. 79-110.
4. Sharma OP. Sarcoidosis around the World. In Baughman RP, Drent M editors. Clin Chest Med: Sarcoidosis. Philadelphia: Elsevier 2008.p 357-363.
5. Shigemitsua H, Azumab A. Sarcoidosis and interstitial pulmonary fibrosis; two distinct disorders or two ends of the same spectrum, Curr Opin Pulm Med 2011; 17:303-307.
6. Smellie H, Hoyle C. The natural history of pulmonary sarcoidosis, Q J Med 1960; 29:539-559
7. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation, Eur Respir J 2012; 39: 1520–1533.
8. Hansell DM. Idiopathic diffuse lung diseases. In Hansell DM, Lynch DA, McAdams HP, Bankier AA editors. Imaging of diseases of the chest. Elsevier Mosby 2010: p 641-713.
9. Xu L, Kligerman S, Burke A. End-stage Sarcoid Lung Disease Is Distinct From Usual Interstitial Pneumonia. Am J Surg Pathol 2013; 37:593–600
10. Crouser ED, Lisa AM, Wilson KC et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis – An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020 Apr; 201(8): e26-e51.
11. Collins BF, McClelland RL, Ho LA, Mikacenic CR, Hayes KJ, Spada C et al. Sarcoidosis and IPF in the same patient - a coincidence, an association or a phenotype? Respir Med. 2018 Nov; 144S: S20-S27
12. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary Sarcoidosis. Lancet Respir Med 2018; 6(5): 389-402
13. Grunewald J. Review: role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis, J Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(4):380-9.
14. Bonham CA, Strek ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis, Curr Opin Pulm Med. 2016 September; 22(5): 484–491.
15. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. Thorax 2006; 61: 68-74
16. Meyer KC. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis, Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 2019; 36 (2); 92-107
17. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir Rev 2020; 29: 190146
18. Mostard RLM, van Kroonenburgh MJPG, and Drent M, The role of the PET scan in the management of sarcoidosis, Curr Opin Pulm Med 2013, 19:538-544.
19. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev 2019; 28: 190022
20. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl Med 2019; 381: 1718-27.
21. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases – subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial. Lancet Respir Med 2020; 8: 453-60.
22. National Institutes of Health Clinical Center. Pirfenidone for progressive fibrotic sarcoidosis (PirFS), September 28, 2017 ClinicalTrials.gov registration number: NCT03260556.
23. Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, Judson MA. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma. Chest 2013; 143 (5): 1414 – 1421
24. Hadjiliadis D, Sporn TA, Perfect JR, et al. Outcome of lung transplantation in patients with mycetomas. Chest 2002; 121: 128–134.
25. Taimeh Z, Hertz MI, Shumway S, et al. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis.Twenty-five years of experience in the USA, Thorax 2016;71:378-379.