

Sarcoidose: Relato de Caso

Sarcoidosis: A case Report

Igor Campos Roubert^{1*}, Ricardo André dos Santos Vaz²

Como citar esse artigo. Roubert, I.C.; Vaz, R.A.S. Sarcoidose: Relato de Caso. Revista de Saúde 2021 Abr./Jul.; 12 (2): 22-27.

Resumo

A sarcoidose é uma doença inflamatória de caráter autoimune que acomete múltiplos sistemas, sendo o fenótipo pulmonar o mais prevalente. Seu diagnóstico é baseado na correlação clínica-radiológica compatível, além da constatação histopatológica do granuloma não caseoso no tecido acometido. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas há hipóteses que sugerem reações imunológicas a antígenos específicos em indivíduos geneticamente suscetíveis. Ela possui taxas variáveis de incidência ao redor do mundo, afetando cerca de 10 em cada 100.000 pessoas no Brasil, tem predomínio pelo sexo feminino, entre a segunda e quarta décadas de vida. Este estudo tem como objetivo relatar um caso de sarcoidose desde a investigação até o tratamento, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre uma enfermidade pouco eminente no território nacional. Concluiu-se que, apesar de pouco prevalente, possui um alto potencial de mimetizar outras patologias, sendo incluída em muitos diagnósticos diferenciais no raciocínio clínico. Isso a torna um desafio diagnóstico, devendo ser considerada frente a sinais e sintomas inespecíficos.

Palavras-chave: Sarcoidose; Sarcoidose pulmonar; Doença de Besnier-Boeck.

Abstract

Sarcoidosis is an autoimmune inflammatory disease that affects multiple systems while the pulmonary phenotype is the most prevalent. The diagnosis is based on the compatible clinical - radiological correlation, besides a non-caseous granuloma in the affected tissue at the histopathological evaluation. Its etiology is still unknown, but there are hypotheses that suggest immunological reactions to specific antigens in genetically susceptible individuals. It disposes variable incidence rates around the world, affecting about 10 in every 100.000 people in Brazil with a preference for females between the ages of 20 to 40. This report aims to describe a case of sarcoidosis from investigation to treatment, contributing to expand knowledge about a not very eminent disease in national territory. It was concluded that, although not very prevalent, sarcoidosis has a high potential to mimic other pathologies, as it's included in many differential diagnoses in clinical reasoning. This makes it a hard diagnose that should be considered in the face of nonspecific signs and symptoms.

Keywords: Necrotizing histiocytic lymphadenitis; vasculitis; autoimmunity; retina; retinal hemorrhage.

Introdução

A sarcoidose é uma doença inflamatória de característica autoimune que pode acometer múltiplos órgãos e tecidos, principalmente o pulmão e o tecido linfático, além da pele, fígado, articulações e os olhos¹⁻⁶. A doença possui um fenótipo variável em suas manifestações e o diagnóstico pode ser estabelecido mediante a comprovação da existência de lesões granulomatosas características em, pelos menos, dois

órgãos^{1,3}.

Descrita no século XIX pelos dermatologistas Jonathan Hutchinson e Caesar Boeck ao observarem lesões papulosas violáceas de bordos irregulares nas extremidades dos membros em alguns pacientes^{2,6-7}. Apesar de sua etiologia ainda ser desconhecida, estudos recentes sugerem tratar-se de uma reação imunológica a antígenos ambientais ou agentes infecciosos, desenvolvida em um indivíduo geneticamente suscetível¹⁻⁷.

Afiliação dos autores:

1 Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. icroubert@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-0955-162>

2Médico Professor Assistente de Reumatologia da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. rianvaz@gmail.com. <http://lattes.cnpq.br/7939440821807877>

* Email de correspondência: icroubert@gmail.com

Recebido em: 22/01/21. Aceito em: 04/06/21.

Tais exposições atuam na proliferação de linfócitos T CD4⁺^{1;4-6} produzindo fatores específicos, como interferon gama e a interleucina-2^{1;5}, estimulando o recrutamento e a transformação de monócitos para macrófagos nos tecidos acometidos⁵. Esse agrupamento de células de resposta provoca o desenvolvimento de uma cascata inflamatória, com etapas de liberação de fatores inflamatórios: as interleucinas e citocinas específicas, o que culmina na formação do granuloma epitelióide não caseoso no tecido alvo, chamado granuloma sarcoide⁷, característica marcante da patologia^{1-2;4-6}.

O resultado dessa cadeia de acontecimentos é uma reação granulomatosa, que pode chegar a remissão, com ou sem a terapêutica adequada. É visto que até 20% dos casos evoluem para cronicização da doença^{1;2;6}. Enquanto outro fenótipo do espectro, a síndrome de Löfgren, possui até 90% de chance de resolução da doença em cerca de dois anos¹.

Sabe-se que a sarcoidose é incidente entre a segunda e quarta décadas de vida²⁻⁶, possuindo maior prevalência no sexo feminino¹⁻³ - cerca de 64% dos casos - além de se manifestar de forma mais agressiva em pessoas de origem afrodescendente, com usual acometimento extrapulmonar¹⁻⁷.

Estimativas apontam cerca de 10 casos a cada 100.000 habitantes^{2;5-6}. Porém, sua incidência é variável ao redor do mundo, a saber: 64:100.000 pessoas na Suécia⁴⁻⁶; 35:100.000 habitantes na América do Norte⁵⁻⁶; 2:100.000 pessoas em países no extremo oriente^{3;5-6}.

O objetivo deste estudo é relatar um caso de sarcoidose, desde o diagnóstico até o tratamento, analisando os aspectos clínicos e epidemiológicos atuais contribuindo para o enriquecimento da literatura ainda escassa sobre essa patologia. Além de enfatizar a necessidade do raciocínio médico comparativo, utilizando-se das diversas ferramentas diagnósticas disponíveis para a confirmação e tratamento da doença.

As informações foram coletadas através de avaliação retrospectiva do prontuário, anamnese e exame físico da paciente, após a mesma assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, obter o parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Vassouras (parecer consubstanciado pelo número 4.482.975) por seguir as recomendações para pesquisas envolvendo seres humanos.

Os dados obtidos foram confrontados com a literatura científica nacional e internacional, avaliando o tema "Sarcoidose e suas possíveis formas de manifestação", por meio de revisões bibliográfica em bases indexadas Pubmed, Scielo e Lilacs. Foram utilizados os descritores: Sarcoidose; Sarcoidose pulmonar; Doença de Besnier-Boeck.

Relato de caso

LMCPR, 52 anos, sexo feminino, cor branca, iniciou quadro de astenia, poliartrite e tenossinovitesimétrica e descendente de membros inferiores, sem irradiações ou fatores de melhora.

Durante três meses procurou os serviços de saúde local em busca de um diagnóstico conclusivo, porém não obteve sucesso. Foram feitas avaliações para diagnósticos diferenciais relacionados à clínica manifestada até então, dentre eles: sorologias para dengue, zika vírus e chicungunha; avaliação reumatológica com pesquisa pelo fator reumatoide, fator autoanticorpo anticélula (FAN), avaliação do complemento, pesquisa por anticoagulante lúpico, fator anticardiolipina, e fator anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA); sorologias hepáticas; pesquisa pelo anticorpo HIV 1 e 2 além do hemograma completo e urina tipo 1, sendo que todas essas avaliações não demonstraram alterações.

Após quatro meses do início dos sintomas a paciente evoluiu com sinais respiratórios como: dispneia progressiva e insidiosa aos médios esforços, dor retroesternal durante crises de tosse produtiva. Com base na mudança dos sintomas, foi feito redirecionamento do raciocínio clínico com análise por radiografia convencional e Tomografia Computadorizada (TC), evidenciando conglomerados de nódulos não calcificados, difusos, de tamanhos variados, com espessamento do interstício peribroncovascular e septos interlobulares, além de linfonodomegalia mediastinal e hilar simétrico.

Foram realizados ainda: prova de função respiratória, que indicou distúrbio ventilatório restritivo de grau leve e prova tuberculínica (PPD), que revelou anergia ao teste.

A fim de elucidar diagnóstico com base nos achados da TC, foi feita biópsia pulmonar por ecoendoscopia digestiva com punção por agulha fina (PAAF) de linfonodos paraesofagianos. Resultado: células linfóides com perfil de imunomarcagem positivo para anticorpos anti - CD3 (Multifocal, pequenas células); CD5 e CD10 (Multifocal); CD20 (Multifocal, pequenas e médias células); CD23 (multifocal) e presença de oncoproteínas BCL2 (difusas) sugerindo linfoma não hodgkin de células B.

Entretanto, devido a incompatibilidade das manifestações clínicas apresentadas e a hipótese diagnóstica sugerida pela avaliação imuno-histoquímica, percebeu-se que a paciente não apresentou sinais específicos como: febre acima de 38°C, linfonodomegalia superficial, perda ponderal importante. Por isso, foi requerida nova biópsia, desta vez por mediastinoscopia cervical para linfadenectomia e avaliação histopatológica de linfonodo mediastinal acometido, que revelou

linfadenite crônica, granulomatosa, produtiva, não caseosa com ausência de malignidade, confirmando o diagnóstico de Sarcoidose.

Foi iniciada terapia medicamentosa com prednisona em dose imunossupressora de 60mg/ semana por três meses, com posterior desmame da medicação. Porém, logo após a retirada completa da terapêutica houve retorno dos sintomas articulares iniciais, fazendo-se necessário reiniciar a medicação em baixas doses, com posterior substituição do fármaco por metotrexato na dose de 15mg por semana, durante 16 meses.

Houve remissão dos sintomas e desmame progressivo até a retirada completa da medicação sem complicações da doença.

Discussão

O presente relato traz um caso de sarcoidose, que em conformidade com sua definição, manifestou-se de forma multissistêmica e inespecífica inicialmente¹⁻⁷. Porém, tal inespecificidade corroborou com um diagnóstico tardio.

As patologias mais prevalentes usualmente são pesquisadas e descartadas antes deste direcionamento clínico. No caso, isto ocorreu somente após a apresentação das manifestações respiratórias características^{1-4,6}.

A sarcoidose é considerada uma doença mundial¹⁻², visto que pode atingir todas as etnias, sexos e faixas etárias, além de possuir discreto caráter genético^{2;4;6-7}. Foi demonstrado em alguns estudos um maior risco de desenvolvimento da doença em parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico positivo^{2;4;7}.

Possui prevalência variável conforme a população estudada, como pode-se perceber pela discrepância entre as taxas de prevalência em países do Norte da Europa^{1;3-6}, variando de 20 – 40:100 000 habitantes na Dinamarca⁶ e em outros locais, como a Espanha com 1,36:100 000 pessoas⁵⁻⁶. Além disso, há o predomínio da doença em populações de origem afrodescendente⁴ como nos Estados Unidos da América^{1-3;5-6}, onde pode-se perceber o predomínio de formas mais agressivas¹⁻⁷, crônicas e de acometimento do tecido extrapulmonar^{1;3-4}.

Outro fator significativo em questão é a suposta predileção pelo público feminino para o desenvolvimento da doença na forma inflamatória^{1-3;5-7}. Apesar dos escassos estudos brasileiros apontarem para um acometimento igualitário em relação ao gênero⁹⁻¹⁰, diversos autores internacionais afirmam que o sexo feminino é mais suscetível e detém maior prevalência^{1-3;5-7}, corroborando com o perfil relatado que, apesar de não representar a parcela étnica mais afetada, está inclusa no gênero mais acometido.

A despeito de algumas pesquisas terem mostrado maior incidência da doença entre a segunda e quarta décadas de vida²⁻⁶, estudos recentes têm avaliado um aumento de diagnósticos em pacientes acima de 40 anos^{1-2;5-7;10}.

Sabe-se que a sarcoidose é definida como uma enfermidade multissistêmica por excelência¹⁻⁶, pois pode apresentar variações clínicas, desde de um quadro assintomático¹⁻³ com achado acidental no exame de imagem^{1;3} até quadro mais agudo, com dano severo a alguns órgãos¹. Porém, certas apresentações atípicas ocorrem com alguma frequência², sendo mais comum a associação dos sintomas constitucionais, como perda ponderal, astenia, adinamia e mal-estar, presentes em um terço dos pacientes¹⁻³, somado aos respiratórios: dispneia crônica insidiosa, desconforto retroesternal, dor torácica e tosse seca^{1-3;5-6}, encontrados em cerca de 90% dos pacientes¹⁻⁶.

No relato, houveram sintomas iniciais de poliartrite e tenossinovite em membros inferiores, vistos em 5 a 37% dos pacientes com sinais musculoesqueléticos². O comprometimento articular pode variar de 5 a 17% dos casos³, manifestando-se como mialgias e artralguas, em fenótipos menos prevalentes dentro do espectro da sarcoidose, como na chamada síndrome de Löfgren: um conjunto de sinais e sintomas que exige linfonodomegalia hilar bilateral, eritema nodoso e poliartrite periférica (incluindo tornozelos)^{1-3-4;7}. Síndrome essa que possui bom prognóstico, com possibilidade de remissão espontânea da doença em até 2 anos^{1;3;7}. Porém, não houve enquadramento da paciente relatada nesse fenótipo.

Outras síndromes clássicas presentes no espectro da sarcoidose são: Síndrome de Heerfordt-Waldenström, que cursa com febre, uveíte, paralisia facial e parotidite, e a Síndrome de Mikulicz^{3-4;7}, quando as glândulas submandibulares, parótidas, sublingual e as lacrimais são afetadas⁷.

Após o início das manifestações respiratórias, houve o redirecionamento clínico para avaliação por exames de imagem, que auxiliaram na confirmação diagnóstica futura. Porém, é fato que em 20 a 30% dos casos são feitos diagnósticos de pacientes assintomáticos³ com correlação radiológica positiva^{5;7}, devido a programas de rastreamento sistemático da população¹. A linfonodomegalia intratorácica é o achado radiológico mais frequente, presente em 90% dos casos, comumente associada a adenopatia hilar e paratraqueal direita^{3;7}.

A TC possui maior acurácia para demonstrar linfonodomegalias mediastinais menores e o possível envolvimento do parênquima pulmonar^{1;3-4;7}. No entanto, apesar do método ter facilitado a avaliação minuciosa desse envolvimento parenquimatoso no século XXI^{1;7}, o sistema de cores sugerido por John Guiett Scadding em 1961^{1-4;6;8}, continua sendo indicado para caracterizar

as alterações radiológicas e avaliar o prognóstico do paciente⁸. A escala de Scadding é utilizada no estadiamento^{1-2;8} e acompanhamento da terapêutica em curso⁶, além de indicar o tratamento de longo prazo para pacientes que sejam diagnosticados em estágios mais avançados da doença⁸.

Outra forma de avaliar o acometimento pulmonar é através do teste de função respiratória com prova broncodilatadora, onde volumes pulmonares reduzidos constituem um reflexo da doença pulmonar obstrutiva observada na sarcoidose¹⁻⁴. Cerca de 50% dos pacientes apresentam essa limitação no fluxo aéreo, acarretando na redução na razão do Volume Expiratório Forçado em um segundo/ Capacidade Vital Forçada (VEF1/ CVF)^{1;3-4}.

Correlacionando o achado de redução funcional com a escala de Scadding, pode-se prever uma relativa alteração do fluxo respiratório em uma média de 40 a 70% dos casos³. Tal avaliação foi empregada no raciocínio clínico da paciente relatada, que apresentava distúrbio ventilatório restritivo de grau leve.

O diagnóstico da sarcoidose é frequentemente tardio devido ao seu caráter já discutido neste artigo³. E, como sua etiologia ainda não é completamente definida¹⁻⁶, sua constatação deve ser obtida através da correlação entre todos os instrumentos disponíveis para um diagnóstico seguro⁴⁻⁵. Por isso, a comparação entre as manifestações clínicas, radiológicas e a evidência histopatológica³⁻⁵ é necessária, a fim de fundamentar a hipótese principal, descartar diagnósticos diferenciais e estimar a gravidade sistêmica, procurando ainda envolvimento extrapulmonar⁴.

Como cerca de 90% dos casos possuem acometimento pulmonar¹⁻⁶, na maioria das vezes, a hipótese é sugerida com base na alteração radiológica^{1;3}, quando seguirá o raciocínio médico até confirmação pela avaliação histopatológica, com presença de granulomas epitelioides não caseosos¹⁻⁵. Assim também foi no caso clínico relatado, quando as queixas respiratórias posteriores direcionaram para os exames radiológicos.

Esse padrão de acometimento torácico, evidenciado pela imagem, abre um leque de diagnósticos possíveis, porém já consegue-se restringir ao grupo das granulopatias, que são aquelas que possuem o desenvolvimento do granuloma como seu fundamento patológico⁷.

No entanto, são necessários métodos histopatológicos ou imuno-histoquímicos para definir corretamente a etiologia⁵. Por tanto, mesmo que, em alguns casos, o diagnóstico da sarcoidose possa ser interrogado com base em apresentações clássicas, como a correlação clínico-radiológica compatível ou a constatação das síndromes mais prevalentes dentro do espectro da enfermidade^{1;3}, sempre será recomendado a ratificação histopatológica através da biópsia com a visualização dos granulomas não caseosos.

A punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom endobrônquico é um procedimento inovador na pesquisa pela sarcoidose^{1;3;5} e exibe melhores taxas de rendimento diagnóstico, segundo estudo realizado com 62 pacientes em estágios I e II de scadding^{5;11}. Nessa pesquisa, foram comparados os métodos de aspirado transbrônquico guiado por ultrassonografia endobrônquica, com 97% de rendimento, contra a biópsia transbrônquica sem ultrassonografia endobrônquica, com 37% de eficácia^{5;11}. Já a ultrassonografia endoscópica foi um divisor de águas na avaliação e tratamento das adenomegalias mediastinais, pois possui grande precisão na delimitação de estruturas e tecidos, além de alcançar índices de sensibilidade de 85% e especificidade de 100%¹²⁻¹⁴ quando é associada a PAAF. Dessa forma, é possível reduzir os índices de falso-positivo em seus resultados, mesmo considerando um método que depende da destreza do operador.

Então, após correlacionar as manifestações clínicas relatadas pela paciente com as características linfóides dos achados da TC, houve sugestão de uma possível doença granulomatosa com distribuição linfangítica, sendo questionado Linfoma não Hodgkin de células B, a partir da avaliação imuno-histoquímica da amostra retirada por PAAF.

Os linfomas podem ser considerados modificações neoplásicas em células linfóides normais, classificados primariamente como Linfomas de Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH)¹⁵⁻¹⁶. Possuem incidência etária de característica bimodal, sendo prevalentes na segunda e sexta décadas de vida¹⁶. Os LNH possuem característica extranodal em cerca de 1/3 dos casos, com crescente aumento desse valor de incidência nas últimas duas décadas, além de prevalência no sexo masculino em 60% dos diagnósticos¹⁶. As evidências clínicas do LNH estão relacionadas a fatores como a localização, tipo histológico e estágio do tumor, sendo seu crescimento indolente, lento acumulando-se em conglomerados, na maioria dos casos¹⁶. No entanto, dois terços dos pacientes manifestam linfonomegalia superficial e sintomas B, como estado febril maior que 38°C, sudorese noturna e emagrecimento maior que 10% do peso no último semestre, indicando maior agressividade da doença¹⁵⁻¹⁶. Tais sintomas característicos não estavam presentes neste relato clínico.

Assim, pode-se avaliar que, tanto as queixas da paciente, quanto seu perfil epidemiológico não corroboraram com a hipótese sugerida na primeira biópsia, exigindo uma confirmação, com a avaliação de um linfonodo mediastinal retirado por mediastinoscopia.

A mediastinoscopia é um método invasivo, já estabelecido para avaliação de massas e linfonodos mediastinais de forma cirúrgica¹⁷, que possibilita melhor amostra do material para a análise histopatológica. Esta, por sua vez, revelou um padrão de linfagite

crônica, granulomatosa, produtiva, não caseosa, com característica sarcoide do linfonodo acometido, confirmando o diagnóstico de sarcoidose.

O granuloma sarcoide é um padrão de lesão que consiste em uma organização de células epitelióides concêntricas, circundadas por uma borda de linfócitos que frequentemente apresenta algum grau de fibrose^{3,7}. Pela presença de linfócitos T no conjunto, podem ser conhecidos como “granulomas imunológicos”, além de apresentar certa “frouxidão” nos linfócitos presentes, podendo ser reconhecidos, também, como “granulomas desnudos ou nus”. Uma característica que contrapõe aos granulomas tuberculóides, seu principal diagnóstico diferencial, é que estes possuem grande densidade de infiltrado linfocitário e presença de necrose caseosa, não encontrada no granuloma sarcoide^{3,7}.

A intervenção médica na sarcoidose objetiva a prevenção de novas crises, controle da inflamação sistêmica e o reestabelecimento do bem-estar do paciente⁴. A decisão de instituir ou não a terapêutica medicamentosa leva em consideração fatores como característica temporal, sítio acometido e achados laboratoriais^{4,5}. No padrão da sarcoidose aguda, considerada até 2 anos de quadro clínico positivo, cerca de 50% dos pacientes não demandam medicação sistêmica em virtude da intensidade e do desconhecimento da origem dos estímulos inflamatórios. O prognóstico para o quadro agudo assume um caráter intermitente, alternando entre períodos de manifestações clínicas exuberantes e tempos de remissão completa dos sintomas^{1,5}.

Entretanto, quando a doença apresenta característica multissistêmica agressiva, pode ser necessário instituir abordagem imunossupressora para diminuição da intensidade dos sintomas^{1,5}. Nesse estágio, pode-se perceber tendência na cronificação da inflamação sistêmica em muitos casos, de forma que há necessidade de terapêutica medicamentosa por mais de 2 anos⁵, além de abordagem parcimoniosa do profissional com medidas terapêuticas baseadas na intensidade que os sintomas são apresentados⁵.

Na atual conjuntura, o corticosteroide é medicamento de primeira linha no enfrentamento da sarcoidose sistêmica. Este é administrado em dosagens até 40 mg/dia^{4,5}, atuando na diminuição da inflamação generalizada, evitando possíveis lesões em órgãos específicos⁴. Além disso, alguns estudos sugerem reavaliações após 3 meses da instituição do medicamento, buscando a diminuição das manifestações iniciais⁴ e a redução paulatina da dosagem para posterior desmame do fármaco.

No entanto, quando ocorrem efeitos colaterais ou retorno das manifestações clínicas após a retirada do medicamento, indica-se a substituição por outras ferramentas de tratamento, como o metotrexato^{1, 4-5}, um agente citotóxico eficiente em cerca de dois terços dos

pacientes¹. Porém, em virtude dos possíveis efeitos colaterais, existem diretrizes específicas para seu emprego e manuseio clínico¹.

Por todo exposto acima percebe-se que, apesar de ser uma doença de baixa incidência, a sarcoidose é um diagnóstico a ser considerado frente a manifestações clínicas inespecíficas como aquelas encontradas na paciente alvo deste trabalho. Seu diagnóstico correto é baseado na correlação clínico-radiológica positiva, escalas de probabilidade, exames histopatológicos e a exclusão de diagnósticos diferenciais.

É necessário não apenas o conhecimento da existência e das manifestações desta patologia, bem como do leque de outras condições clínicas que podem levar à confusão diagnóstica e culminar com uma terapêutica incorreta para o paciente, havendo risco de danos permanentes a este pelo atraso diagnóstico e terapêutico.

Assim sendo, o presente trabalho conclui sobre o desafio diagnóstico representado pela sarcoidose e reforça a necessidade de mais estudos que possam definir sua etiologia e que encontrem meios mais precisos de diagnóstico, melhorando a qualidade de vida dos portadores, bem como sua sobrevida.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade de Vassouras e à seus docentes, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

Referências

- 1- Baughman PR, Lower EE. Sarcoidose. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 19.ed. Porto Alegre: AMGH editora LTDA; 2017;3108–3114.
- 2- Ximenes AC, Oliveira FMGP. Sarcoidose. In: Vasconcelos JTS, Neto JFM, Shinjo SK, Radominski AC. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole;2019.625-631.
- 3- Amaral M. Sarcoidosis pulmonar: actualización y reporte de casos. Rev Urug Med Interna 2016;3:118-131.
- 4- Castelo Branco S, Luz K, Fernandes C, Cardoso J. Sarcoidose. Revista SPDV 2016;1:25–31.
- 5- Lopes AJ, Costa CH, Rufino R. Sarcoidose Pulmonar: Uma Atualização. Pulmão RJ 2013; 1p.14–19.
- 6- Silva LV, Rufino R, Costa CH. Epidemiologia da sarcoidose no Brasil e no mundo. RevHosp Univer Pedro Ernesto 2012;11:18–23.
- 7- Daldon PEC, Arruda LHF. Granulomas não-infecciosos: sarcoidose. In: Anais Brasileiros de Dermatologia; Campinas (SP). PUC-Campinas: Conselho Editorial PUC-Campinas; 2007;559-571.
- 8- Scadding JG. Prognosis Of Intrathoracic Sarcoidosis In England. British Med J. 1961;1165-1172.
- 9- 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;398-406.

- 10- Sarcoidose no Brasil [editorial]. *J Bras Pneumol* 2005;31(5):ii-iii.
- 11- Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J ThorCardiovasc Surg* 2012;1324-1329.
- 12- Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. New Imaging Techniques: endoscopic ultrasound-guided elastography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017;27(4):551-67.
- 13- Zamboni M, Lannes DC, Monteiro AS, Nascimento MS, Toscano E, Calvalcanti MAS, et al. Punção aspirativa transbrônquica por agulha no diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *J Bras Pneumol* 2004;109-114.
- 14- Colaiacovo R, Costa Jr. AS, Paulo GA, Reimão SM, Camunha MA. Ecoendoscopia com elastografia em linfonodos mediastinais. *Einstein (São Paulo)* 2019;17(4):1-5.
- 15- Araújo LHL, Victorino APOS, Melo AC, Assad DX, Lima DS, Alencar DR, et al. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau – Revisão de Literatura. *Rev Bras Canc* 2008;54(2):175-183
- 16- Oliveira LS, Dias BB, Rockenbach M, Dobrachinski L, Stefanelo ST, Mizdal CR. Aspectos clínicos e Histopatológicos dos linfomas hodgking e não Hodgkin: uma revisão sistemática. In: *Anais do Congresso de Iniciação científica da faculdade de São Francisco de Barreiras nº1; 2019; São Francisco de Barreiras (BA). Bahia: Revista de ciências da saúde e sociais aplicadas no oeste baiano; 2019. p.1-5.*
- 17- Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Punção aspirativa guiada por ultrassom endobrônquico no diagnóstico e estadiamento de linfadenopatia mediastinal: experiência inicial no Brasil. *J Bras Pneumol* 2012;33-40.