



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Médicas
Graduação em Medicina
Departamento de Medicina Interna

Jesimiel de Lima Pessoa

Sarcoidose: Uma série de casos e revisão de literatura

João Pessoa
2021

Jesimiel de Lima Pessoa

Sarcoidose: Uma série de casos e revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba como pré-requisito para conclusão do curso médico.

Orientador: Prof. Dr. Agostinho Hermes Medeiros Neto

João Pessoa
2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

P475s Pessoa, Jesimiel de Lima.

Sarcoidose: uma série de casos e revisão de literatura
/ Jesimiel de Lima Pessoa. - João Pessoa, 2021.
23 f. : il.

Orientação: Agostinho Hermes de Medeiros Neto.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. sarcoidose. 2. pneumologia. 3. diagnóstico. I.
Medeiros Neto, Agostinho Hermes de. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.2(043.2)

Jesimiel de Lima Pessoa

Sarcoidose: Uma série de casos e revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba como pré-requisito à obtenção da colação de grau em Medicina.

Aprovado em: 07/05/2021

Banca examinadora

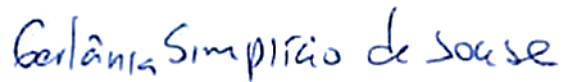
Prof. Dr. Agostinho Hermes Medeiros Neto



Orientador – UFPB

Julgamento Aprovado

Prof^a. Dr^a. Gerlania Simplício de Sousa



Examinadora 1 – UFPB

Julgamento Aprovado

Prof^a. Dr^a. Georgia Freire Paiva Winkeler



Examinadora 2 – UFPB

Julgamento Aprovado

Dedicatória

A Deus, eterno, único, bondoso e misericordioso.

A Jesus Cristo, o resplendor da glória de Deus, por ter guiado os meus passos durante toda essa trajetória.

Agradecimentos

À minha mãe Normal Suely de Lima Pessoa, que, com amor, carinho, dedicação e compreensão, me apoiou ao longo dessa longa jornada.

Ao meu pai Jesiel de Oliveira Pessoa, pelo incentivo, força e encorajamento.

À minha namorada Dillane Brito por sempre estar ao meu lado durante essa caminhada, me dando força, amor e atenção. Agradeço-te por toda paciência e por ser essa pessoa tão especial e incrível em minha vida.

Ao Prof. Dr. Agostinho Hermes de Medeiros Neto, pela orientação na elaboração desse trabalho.

Agradeço a todos que, mesmo não sendo aqui citados, direta ou indiretamente contribuíram para mais essa conquista na minha vida.

*Todo homem prudente
age com base no conhecimento,
mas o tolo expõe a sua insensatez.
(BÍBLIA, Provérbios 13.16)*

PESSOA, J.L. **Sarcoidose: uma série de casos e revisão de literatura.**2021. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba)

Resumo

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica que acomete os pulmões na maioria dos casos, mas frequentemente envolve outros tecidos tornando o diagnóstico clínico desafiador. Neste trabalho, relatamos uma série de casos de pacientes com diagnóstico de sarcoidose atendidos no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) no período de 2015 a 2021 e que apresentavam manifestações clínicas variadas da doença. Com o objetivo de descrever a casuística da Sarcoidose nesse serviço e reunir dados que apoiem o diagnóstico, discutimos os principais achados clínico-epidemiológicos, assim como os demonstrados através de exames complementares, comparando-os com os dados presentes na literatura atual. Foram revisadas as informações de 9 pacientes sendo 6 do sexo feminino ($f_i = 66,6\%$) e 3 do sexo masculino ($f_i = 33,3\%$). A distribuição de idades não foi significativamente distinta entre homens e mulheres ($U = 7.000$; $p = 0,714$; $\alpha = 5\%$) assim como a proporção de acometimento entre os sexos ($p = 0,508$; $\alpha = 5\%$), embora foi possível notar uma tendência pelo sexo feminino. Os sintomas respiratórios foram os mais relatados afetando 5 pacientes ($f_i = 55,5\%$); sendo o pulmão, o órgão mais frequentemente envolvido ($n_i = 8$; $f_i = 88,8\%$). A partir das tomografias computadorizadas de tórax foi verificado o envolvimento perihilar ou mediastinal, na grande maioria dos casos ($n_i = 5$; $f_i = 55,5\%$), seguido de infiltrado pulmonar nodular ou micronodular ($n_i = 4$; $f_i = 44,4\%$) e espessamento pleural ($n_i = 2$; $f_i = 22,2\%$). Quanto aos resultados da espirometria, o distúrbio ventilatório restritivo foi a única alteração descrita, ocorrendo em 50 % dos casos e com distribuição semelhante das idades independente da função pulmonar ($U = 2,500$; $p = 0,114$; $\alpha = 0,05$). Ademais, não houve diferenças significativas quanto à gravidade da restrição pulmonar em relação ao gênero ($U = 5.000$; $p = 0,857$; $\alpha = 5\%$). Com base nos resultados observados, pode-se perceber que pacientes com sarcoidose apresentam manifestações clínicas variadas. O envolvimento pulmonar e cutâneo é comum assim como os sintomas respiratórios que podem alertar sobre um possível comprometimento restritivo da função pulmonar. O diagnóstico da doença é feito por uma combinação de achados clínicos, radiológicos e histopatológicos, sendo a espirometria de grande importância pois permite avaliar a gravidade do comprometimento respiratório e monitorar o curso da doença.

Palavras-chave: Sarcoidose. Manifestações clínicas variadas. Diagnóstico.

PESSOA, J.L. **Sarcoidosis: a case series and literature review.** 2021. Course conclusion work (Bachelor of Medicine from the Federal University of Paraiba)

Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease that affects the lungs in most cases, but often involves other tissues making the clinical diagnosis challenging. In this work, we report a series of cases of patients diagnosed with sarcoidosis treated at the University Hospital Lauro Wanderley (HULW) in the period from 2015 to 2021 and who presented varied clinical manifestations of the disease. In order to describe the case series of Sarcoidosis in this service and gather data that support the diagnosis, we discuss the main clinical and epidemiological findings, as well as those demonstrated through complementary exams, comparing them with the data present in the current literature. The information of 9 patients was reviewed, 6 of which were female (fi = 66.6%) and 3 were male (fi = 33.3%). The age distribution was not significantly different between men and women ($U = 7,000$; $p = 0.714$; $\alpha = 5\%$) as well as the proportion of involvement between the sexes ($p = 0.508$; $\alpha = 5\%$), although it was possible to notice a trend towards the female sex. Respiratory symptoms were the most reported, affecting 5 patients (fi = 55.5%); the lung being the organ most frequently involved (ni = 8; fi = 88.8%). From the chest CT scans, perihilar or mediastinal involvement was verified in the vast majority of cases (ni = 5; fi = 55.5%), followed by nodular or micronodular pulmonary infiltrate (ni = 4; fi = 44.4 %) and pleural thickening (ni = 2; fi = 22.2%). Regarding the results of spirometry, restrictive ventilatory disorder was the only change described, occurring in 50% of cases and with a similar distribution of ages regardless of lung function ($U = 2,500$; $p = 0.114$; $\alpha = 0.05$). In addition, there were no significant differences regarding the severity of pulmonary restriction in relation to gender ($U = 5,000$; $p = 0.857$; $\alpha = 5\%$). Based on the observed results, it can be seen that patients with sarcoidosis have varied clinical manifestations. Pulmonary and skin involvement is common, as well as respiratory symptoms that may warn of a possible restrictive impairment of lung function. The diagnosis of the disease is made by a combination of clinical, radiological and histopathological findings, being spirometry of great importance because it allows to assess the severity of respiratory impairment and to monitor the course of the disease.

Keywords: Sarcoidosis. Varied clinical manifestations. Diagnosis.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Achados clínico-epidemiológicos de pacientes com sarcoidose.....	16
Tabela 2 - Manifestações clínicas apresentadas	17
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes de acordo com o órgão afetado	17
Tabela 4 - Principais alterações observadas na tomografia de tórax.....	18
Tabela 5 - Alterações da função pulmonar de pacientes com sarcoidose	19

Lista de figuras

Figura 1 - Distribuição etária entre os sexos	16
Figura 2 - Tomografia de tórax - corte axial.....	18
Figura 3 - Distribuição etária baseada na função pulmonar	19

Lista de símbolos

\bar{x} Média

n_i Frequência absoluta

f_i Frequência relativa

α Nível de significância

U Teste de Mann-Whitney

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. METODOLOGIA	14
2.1 Desenho do estudo	14
2.2 Local do estudo.....	14
2.3 Coleta de dados	14
2.4 Critérios de inclusão.....	14
2.5 Critérios de exclusão.....	15
2.6 Análise estatística	15
2.7 Aspectos Éticos.....	15
3. RESULTADOS.....	15
4. DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

1. INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de causa desconhecida. Algumas hipóteses sugerem que uma combinação de fatores genéticos e ambientais contribua para sua ocorrência, incluindo exposição a antígenos micobacterianos, propionibacterianos, metais e sílica.¹ A sarcoidose apresenta prevalência altamente variável, sendo mais alta em países nórdicos e afro-americanos.²

O sistema imunológico exerce uma ação altamente orquestrada na patogênese da doença. Em indivíduos suscetíveis, a exposição a determinados agentes etiológicos promove recrutamento e ativação de macrófago, linfócitos Th1 e Th17 para o pulmão, onde há a formação de granulomas do tipo não caseosos (epitelioides), o que demonstra como as terapias imunossupressoras podem ser úteis para o tratamento.³

A doença acomete os pulmões na maioria dos casos, mas pode envolver outros tecidos em até 30% dos pacientes, sendo encontrada lesões em ordem decrescente de prevalência, na pele, linfonodos, olhos, fígado, baço, SNC, medula óssea, coração, rins e articulações.^{4,5} Além de sintomas gerais de febre, mal-estar, adinamia e perda de peso, alguns sintomas respiratórios são comuns e incluem tosse, dispneia e dor torácica.⁶

Considerando a dificuldade imposta pela apresentação clínica variável da doença ao diagnóstico, uma série de informações obtidas de exames complementares são úteis, como a presença de inflamação granulomatosa não caseosa constatada no exame anatomopatológico (granulomas epitelioides), os achados em exames de imagem e evidenciados através do teste de função pulmonar.^{7, 8, 9, 10}

Sumariamente à diversidade de manifestações clínicas evidenciadas na sarcoidose, a ausência de dados sobre a casuística de Sarcoidose no Hospital Universitário Lauro Wanderley, bem como a importância da avaliação complementar para o diagnóstico da doença, esse trabalho irá relatar uma série de casos de sarcoidose com múltiplas apresentações clínicas, com foco no diagnóstico. Assim sendo, serão levantados os aspectos demográficos, clínicos, espirométricos e tomográficos relacionados a doença. Além disso, os achados serão comparados aos dados presentes na literatura atual.

2. METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

Tratou-se de uma pesquisa qualitativa observacional transversal que descreve uma série de casos de pacientes com diagnóstico de sarcoidose, apresentando manifestações variadas da doença.

2.2 Local do estudo

Foram revisados todos casos registrados de sarcoidose envolvendo adultos atendidos no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) em João Pessoa-PB no período de 2015 a 2021.

2.3 Coleta de dados

Para a elaboração deste trabalho, foram utilizados os dados mais relevantes do prontuário, incluindo sexo, idade ao diagnóstico, ocupação, queixa principal, órgãos acometidos, alteração em exames laboratoriais, alterações espirométricas, achados de exames de imagens e do estudo anatomopatológico.

Em seguida foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre os aspectos clínicos relacionados ao diagnóstico. Para isso, foram consultados artigos em bases de dados (UPTODATE, EMBASE, PUBMED, LILACS, MEDLINE e BIREME) a partir dos seguintes descritores: “Sarcoidosis[Title]” “Clinical manifestations [Title]”, “Extrapulmonary manifestations [Title]”, “(diagnosis[Title]) AND (sarcoidosis[Title])”, “(radiographic manifestations [Title]) AND (sarcoidosis[Title])”, “(biopsy [Title]) AND (sarcoidosis[Title])”.

2.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os dados de pacientes com diagnóstico confirmado de sarcoidose mediante comprovação através de estudo anatomopatológico e quando estes encontravam-se disponíveis no prontuário.

2.5 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo as informações de pacientes com idade inferior a 18 anos.

2.6 Análise estatística

Os resultados receberam uma abordagem descritiva e analítica. As variáveis qualitativas, demonstradas através de suas frequências absolutas e relativas.

As variáveis quantitativas com distribuição não gaussiana foram comparadas às qualitativas através do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

2.7 Aspectos Éticos

Esse projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências Médicas, de acordo com o que normatiza a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Foi solicitado a dispensa de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que o estudo consistiu na investigação de exames já realizados, não havendo contato direto ou procedimento adicional dispensado aos pacientes.

3. RESULTADOS

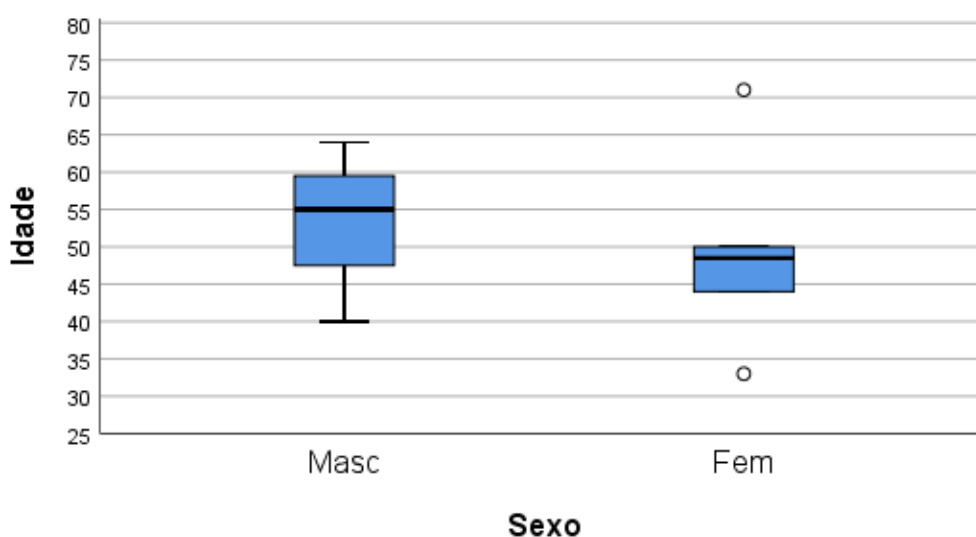
Os dados clínicos de 9 pacientes foram revisados. A amostra consistia de pacientes com idade variando entre 33 e 71 anos ($\bar{x} = 50,44$ anos), dos quais, 6 eram do sexo feminino ($\bar{x} = 51,33$ anos; $f_i = 66,6\%$) e 3 do sexo masculino ($\bar{x} = 53$ anos; $f_i = 33,3\%$) (Tabela 1).

Esses dados foram reunidos e comparados estatisticamente por meio do teste de Mann-Whitney, uma vez que as idades não apresentavam distribuição normal a partir dos testes de Komolgorov smirnov e Shapiro-wilk ($p = 0,2$ e $p = 0,53$, respectivamente).

Tabela 1 - Achados clínico-epidemiológicos de pacientes com sarcoidose

Paciente	Sexo	Idade (anos)
DLS	F	71
DPC	M	64
VBN	M	55
FHS	F	54
MBDG	F	50
MRDS	F	50
ARS	F	50
JCCC	M	40
CVSP	F	33

Embora os resultados sugiram uma maior prevalência no sexo feminino, de acordo com a análise estatística, o teste de Mann-Whitney mostrou que a distribuição de idades não difere significativamente entre homens e mulheres ($U = 7.000$; $p = 0,714$; $\alpha = 5\%$). Quando comparados pelo teste binomial, a um $\alpha = 5\%$, a proporção de acometimento entre os sexos foi semelhante ($p = 0,508$) (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição etária entre os sexos

Em nossa amostra a doença possui uma apresentação clínica variável a depender do órgão acometido. Os sintomas respiratórios foram os mais comumente observados, afetando 5 pacientes ($f_i = 55,5\%$), seguidos de sintomas constitucionais (Tabela 2).

Tabela 2 - Manifestações clínicas apresentadas

Apresentação clínica	<i>ni</i>	<i>f_i</i>(%)
Tosse	3	33,3
Lesões cutâneas	3	33,3
Febre	2	22,2
Dispneia	2	22,2
Dor torácica	2	22,2
Hiporexia	2	22,2
Perda ponderal	2	22,2
Sibilância	1	11,1
Hemoptise	1	11,1
Astenia	1	11,1
Linfadenopatia periférica	1	11,1

O pulmão foi o órgão mais frequentemente envolvido na patogênese da sarcoidose, sendo constatadas alterações em 8 dos 9 pacientes (88,8%). Para os demais tecidos a distribuição do número de casos foi variável conforme demonstrado através da tabela 3.

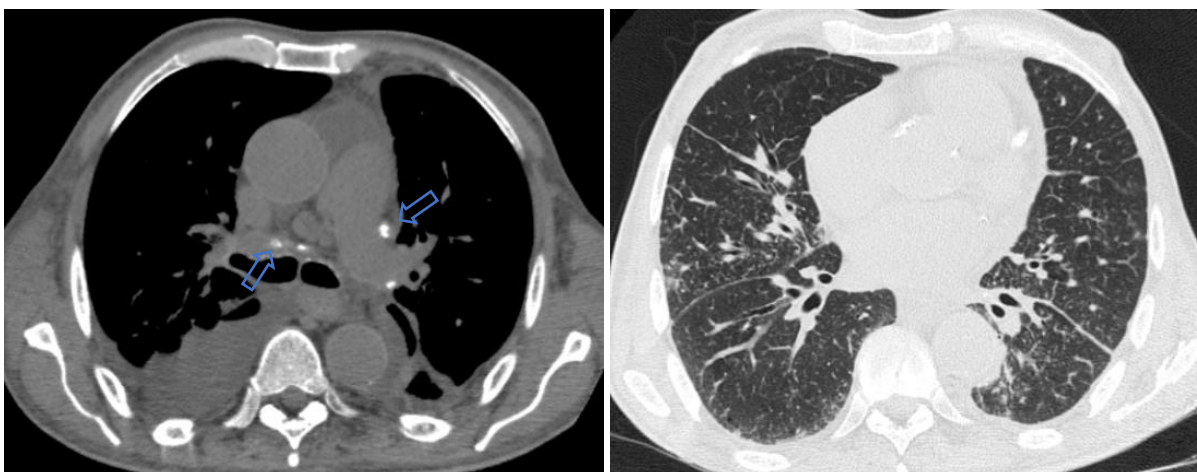
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes de acordo com o órgão afetado

Órgão afetado	<i>ni</i>	<i>f_i</i>(%)
Pulmão	8	88,8
Mediastino	4	44,4
Pleura	3	33,3
Pele	3	33,3
Baço	1	11,1
Linfonodos periféricos	1	11,1

As alterações visualizadas na tomografia de tórax compreendiam o envolvimento perihilar ou mediastinal, na grande maioria dos casos ($ni = 5; fi = 55,5\%$), seguidas de infiltrado pulmonar nodular ou micronodular ($ni = 4; fi = 44,4\%$), além de espessamento pleural ($ni = 3; fi = 33,3\%$) (Tabela 4, Figura 2).

Tabela 4 - Principais alterações observadas na tomografia de tórax

Alteração	<i>n_i</i>	<i>f_i</i> (%)
Linfadenomegalia Mediastinal/peri-hilar/Micronódulos peri-hilares	5	55,5
Nódulos/micronódulos pulmonares	4	44,4
Outros achados no pulmão	4	44,4
Espessamento pleural	3	33,3
Opacidade em vidro fosco	1	11,1
Opacidades fibroatelectásicas/reticulares	1	11,1
Bronquiectasias	1	11,1
Hiperinsuflação pulmonar	1	11,1
Espessamento septal	1	11,1

Figura 2 - Tomografia de tórax - corte axial

TC de tórax de paciente com sarcoidose pulmonar. Em A, calcificação em linfonodos demonstrando linfadenopatia perihilar e mediastinal. Em B, micronódulos centrolobulares difusos.

Fonte: Serviço de pneumologia do HULW.

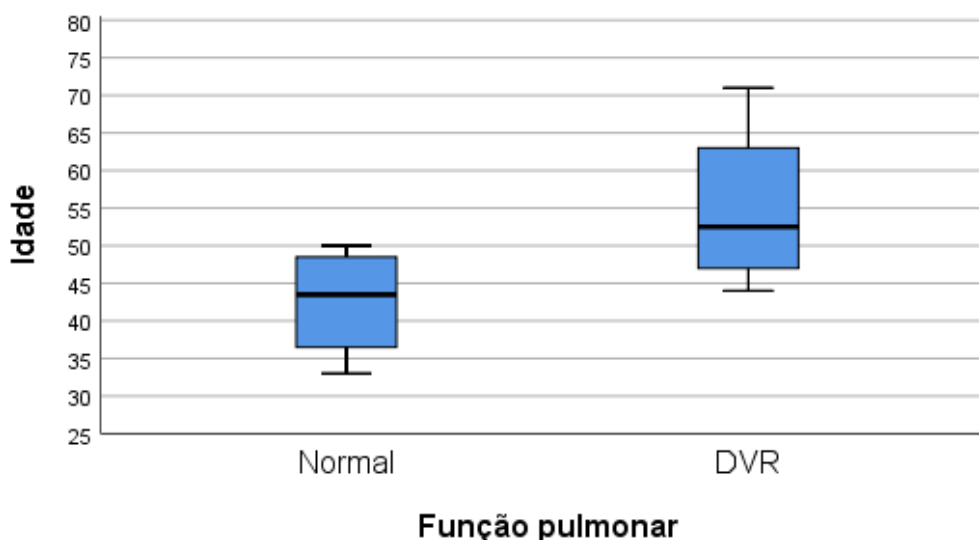
Com base nas alterações demonstradas através da espirometria, pôde-se observar que o distúrbio ventilatório restritivo foi a única alteração da função pulmonar diagnosticada, sendo que boa parte dos pacientes não apresentavam alterações na função pulmonar ($n_i = 4$; $f_i = 50\%$). Tal condição variou, em termos de gravidade, entre acometimento leve ($n_i = 2$; 50% dos casos), moderado ($n_i = 1$; 25% dos casos) e grave ($n_i = 1$; 25% dos casos) (Tabela 5).

Tabela 5 - Alterações da função pulmonar de pacientes com sarcoidose

Alterações espirométricas	<i>ni</i>	<i>fi (%)</i>
Normal	4	50
DVRL	2	25
DVRM	1	12,5
DVRG	1	12,5

DVRL: Distúrbio ventilatório restritivo leve; DVRM: Distúrbio ventilatório restritivo moderado; DVRG: Distúrbio ventilatório restritivo grave.

Embora os resultados possam sugerir uma maior ocorrência de distúrbios ventilatórios nos pacientes mais velhos, de acordo com o teste de Mann-Whitney, a distribuição das idades foi a mesma entre os pacientes, independente da função pulmonar ($U = 2,500$; $p = 0,14$; $\alpha = 0,05$) (Figura 2).

Figura 3 - Distribuição etária baseada na função pulmonar

Os percentuais da CVF em relação ao predito foram comparados entre os sexos. Com base nos resultados, não houve diferenças significativas quanto à gravidade da restrição pulmonar nesses grupos ($U = 5.000$; $p = 0,857$; $\alpha = 5\%$) (Figura 3).

4. DISCUSSÃO

Os dados sobre influência do sexo na sarcoidose não são consensuais, no entanto estudos sugerem uma maior prevalência no sexo feminino, assim como foi observado na presente amostra. ^{12, 13, 14}

Algumas evidências também apontam que a sarcoidose ocorre mais tardiamente nas mulheres que nos homens. Isso poderia indicar uma possível relação com mudanças hormonais ocorridas com o avançar da idade naquele grupo. A esse aspecto um estudo evidenciou uma associação inversa entre a influência hormonal e a atividade da doença.^{15, 16}

As queixas respiratórias reportadas em nossa amostra foram as mais frequentes. Esse dado também foi observado por outros autores que constataram uma prevalência de 51% em uma amostra populacional além do maior envolvimento de linfonodos intratorácicos, seguido de acometimento pulmonar, em relação a outros órgãos.^{17, 18}

Quanto às alterações tomográficas evidenciadas, o acometimento intratorácico foi o mais comum, sendo a adenopatia perihilar bilateral seguido de linfadenopatia e envolvimento pulmonar os achados predominantes. Esses dados são corroborados pela literatura que cita uma ocorrência de 40-50% e 25-30% destes achados, respectivamente.¹⁹

A avaliação da função pulmonar permite avaliar a gravidade do comprometimento respiratório e monitorar o curso da doença. Alguns autores descrevem o distúrbio ventilatório restritivo como o principal comprometimento da função pulmonar, embora não seja incomum que a função pulmonar seja normal em até 40% dos casos.⁴

5. CONCLUSÃO

Pacientes com sarcoidose apresentam manifestações clínicas variadas. O envolvimento pulmonar e cutâneo é comum assim como os sintomas respiratórios que podem alertar sobre um possível comprometimento restritivo da função pulmonar. O diagnóstico da doença é feito por uma combinação de achados clínicos, radiológicos e histopatológicos, sendo a espirometria de grande importância pois permite avaliar a gravidade do comprometimento respiratório e monitorar o curso da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VELTKAMP, M.; MEEK, B., MOLLER, D.; BEIJER, E. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v.38, n.04, p. 404–416, 2017. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1603087>>. Acesso em 20 de jan. 2021.
2. ARKEMA, E. V. & COZIER, Y. C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 26, n. 5, p. 527–534, 2020. Disponível em:< https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2020/09000/Sarcoidosis_epidemiology__recent_estimates_of.22.aspx>. Acesso em: 20 jan. 2021.
3. PATTERSON, K. C. & CHEN, E. S. The Pathogenesis of Pulmonary Sarcoidosis and Implications for Treatment. **Chest**, v.153, n.6, p.1432–1442, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369217332099?via%3Dihub>>. Acesso em:24 de jan. 2021.
4. KING, T. E.; FLAHERTY, K. R.; HOLLINGSWORTH, H. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. In: **UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate**, Waltham, MA. 2021. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis?search>>. Acesso em 24 de jan. 2021.
5. KING, T. E.; FLAHERTY, K. R.; HOLLINGSWORTH, H. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. In: **UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate**, Waltham, MA. 2021. Disponível em:<https://www.uptodate.com/contents/extra-pulmonary-manifestations-of-sarcoidosis?search=sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em 24 de jan. de 2021.
6. SOSKEL, N.T.; SHARMA, O.M. Pleural involvement in sarcoidosis, **Current Opinion in Pulmonary Medicine**. v. 6, n. 5, p. 455-468, 2000. Disponível em:< https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Fulltext/2000/09000/Pleural_involvement_in_sarcoidosis.12.aspx>. Acesso em 24 de jan. de 2021.
7. BICKETT, A. N.; LOWER, E. E.; BAUGHMAN, R. P. Sarcoidosis Diagnostic Score A Systematic Evaluation to Enhance the Diagnosis of Sarcoidosis. **Chest**, v. 154, n. 5, p.1052-1060, 2018. Disponível em:< <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369218307396>>. Acesso em: 26 de jan. 2021.
8. CROUSER, E. D.; MAIER, L. A.; WILSON, K. C. *et al.* Diagnosis and Detection of Sarcoidosis An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 201, n. 8, 2020. Disponível em:<<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202002-0251ST>>. Acesso em: 26 de jan 2021.

9. ENYEDI, A.; CSONGRÁDI, A.; ALTORJAY, I. T. *et al.* Combined application of angiotensin converting enzyme and chitotriosidase analysis improves the laboratory diagnosis of sarcoidosis, **Clinica Chimica Acta**, v. 500, p. 155-162. 2020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000989811932073> X>. Acesso em: 26 de jan. 2021.
10. WEST, S. G. Current management of sarcoidosis I. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 3. 2018. Disponível em: < <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/bor/2018/00000030/00000003/art00005>>. Acesso em: 26 de jan 2021.
11. LEE, G.M.; POPE, K.; MEEK, L. CHUNG, J.H.; HOBBS, S.B.; WALKER, C.M. Sarcoidosis: A Diagnosis of exclusion. **AJR Am J Roentgenol**. V. 214, n.1, p. 50 – 58, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31670585/> >. Acesso em 29 de abr. 2021.
12. BIRNBAUM, A. D. & RIFKIN, L. M. Sarcoidosis: sex-dependent variations in presentation and management. **Journal of ophthalmology**, v. 2014, p. 2 - 3, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24987524/>>. Acesso em 29 de abr. 2021.
13. BRITO, Z. P; *et al.* Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. **Clin Exp Rheumatol**. v..34, n. 3, p. 380-388. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050339/>>. Acesso em 30 de abr. de 2021.
14. LILL, H.; KLIIMAN, K.; ALTRAJA, A. Factors signifying gender differences in clinical presentation of sarcoidosis among Estonian population. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 10, n. 3, p. 282–290, 2014. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196511/> >. Acesso em: 01 de maio de 2021.
15. KOCAK, N. D.; GUNGOR, S.; AKTURK, U. A.; *et al.* Analysis of Age Distribution and Disease Presentation of 1269 Patients with Sarcoidosis. **The Eurasian journal of medicine**, v. 49, n. 3, p. 161–166, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5665623/>>. Acesso em 02 de maio 2021.
16. COZIER, Y. C.; BERMAN, J. S.; PALMER, J. R.; *et al.* Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black women: The Black Women's Health Study. **American journal of epidemiology**, v. 176, n. 7, p. 635–641, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/aje/kws145>>. Acesso em 14 de abril de 2021.
17. UNGPRASERT, P.; CROWSON, C.S.; MATTESON, E.L. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidose: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976–2013. **Lung**, v. 195, p.87–91, 2017. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-016-9952-6#citeas>>. Acesso em: 03 de maio de 2021.

18. SCHUPP, J. C.; WOLF, S. F.; BARGAGLI, E. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. **European Respiratory Journal**, v. 51, n.1, 2018. Disponível em: <<https://erj.ersjournals.com/content/51/1/1700991>>. Acesso em: 05 de maio de 2021.

19. DHAGAT, P. K.; SINGH, S.; JAIN, M. *et al.* Thoracic Sarcoidosis: Imaging with High Resolution Computed Tomography. **Journal of clinical and diagnostic research : JCDR**, v.11, n. 2, p. 15 -18, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376893/>>. Acesso em: 05 de maio de 2021.