

Artigo original

Sarcoidose Pulmonar: Uma Atualização

Pulmonary Sarcoidosis: An Update

Agnaldo J. Lopes¹, Cláudia H. da Costa¹, Rogério Rufino¹

RESUMO

Na Medicina, como em muitas áreas da ocupação humana, o oculto tende a encantar. Talvez isso explique, em parte, o grande interesse em torno da sarcoidose, uma doença repleta de incógnitas e desafios ao seu entendimento. Esta revisão teve como objetivo apresentar os principais avanços no entendimento da imunopatogenia, diagnóstico e tratamento da sarcoidose pulmonar.

Vários estudos têm enfatizado a importância do alelo DRB1*03 do antígeno leucocitário humano e da exposição ambiental na patogenia da doença. No tocante ao diagnóstico, o ultrassom endoscópico transesofágico, o ultrassom endobrônquico e a tomografia por emissão de pósitrons com 18F fluorodesoxiglicose têm sido apresentados como exames promissores, inclusive na avaliação da resposta ao tratamento. Várias recomendações baseadas em evidências têm sugerido o uso de imunobiológicos nos casos de resistência aos corticosteroides, especialmente na sarcoidose refratária ao tratamento.

O melhor entendimento da relação entre sarcoidose e exposição ambiental pode auxiliar na diferenciação dos vários fenótipos da doença. É possível que uma abordagem diagnóstica e terapêutica distinta possa ser utilizada em um futuro próximo, com base nesses fenótipos.

Descritores: Sarcoidose; Histocompatibilidade; Ultrassonografia; Terapia biológica.

ABSTRACT

In Medicine, as in many areas of human occupation, the occult tends to enchant. Perhaps this explains in part the great interest in sarcoidosis, a disease full of unknowns and challenges to its understanding. This review aims to present the main advances in the understanding of the immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pulmonary sarcoidosis.

Various authors have emphasized the importance of the human leukocyte antigen DRB1*03 allele and of environmental exposure in the pathogenesis of the disease. Transesophageal endoscopic ultrasound, endobronchial ultrasound, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography have all shown promise as diagnostic procedures and as tools for assessing treatment response. Various evidence-based guidelines have suggested the use of non-steroidal agents in cases of corticosteroid resistance, especially in refractory sarcoidosis.

A better understanding of the relationship between sarcoidosis and environmental exposure can aid in differentiating among various disease phenotypes. It is possible that a novel diagnostic and therapeutic approach, based on these phenotypes, could be used in the near future.

Keywords: Sarcoidosis; Histocompatibility; Ultrasonography; Biological therapy.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes . Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, CEP: 22745-271, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel/Fax: 55 21 2576-2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória benigna, multissistêmica, caracterizada pela participação de macrófagos e linfócitos T, especialmente CD4+ (1,2). Histologicamente, observa-se a formação de granulomas não caseosos nos tecidos acometidos. Embora a etiologia seja desconhecida, existem várias publicações que sugerem a participação de um agente ambiental, infeccioso ou não infeccioso, responsável pelo desencadeamento da resposta inflamatória em um hospedeiro geneticamente suscetível (1,2). O pulmão é o órgão mais frequentemente acometido (1). Pode ocorrer remissão em 50% dos casos; no entanto, alguns pacientes evoluem com doença crônica por décadas (1,2).

De uma forma geral, a doença afeta todos os grupos étnicos e todas as idades, sendo mais comum antes dos 50 anos e predominando em mulheres (3,4). A apresentação clínica é bastante variada, podendo ser assintomática, apenas com achados na radiografia do tórax, até a forma com envolvimento de múltiplos órgãos. Além dos pulmões, os principais órgãos acometidos são a pele (Figura 1), olhos, coração, fígado, rins, glândulas salivares e sistema linfóide. Embora a maioria dos pacientes necessite do uso de corticosteroides, acredita-se que cerca de 30% dos casos possam apresentar involução espontânea (1,2,5).

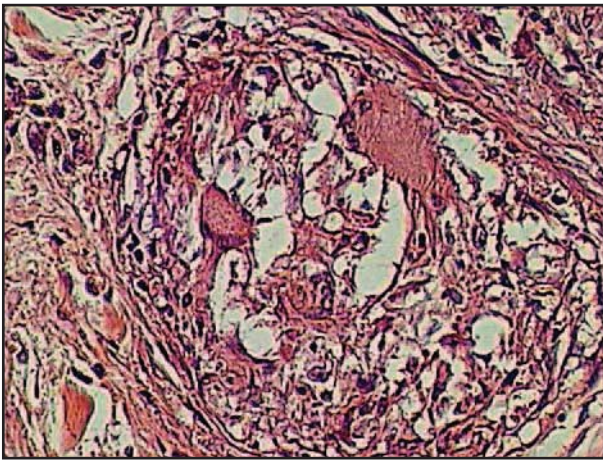


Figura 1 - Biópsia de lesão cutânea. Nota-se a presença de células gigantes (H&E, aumento 20×).

EPIDEMIOLOGIA

A maior prevalência é encontrada nos países no norte da Europa, com registro de 5-40 casos/100.000 habitantes (2). No entanto, esse número é ainda maior na Suécia (2,3), enquanto a Espanha possui as taxas mais baixas da Europa (4). Nos EUA, a taxa de incidência anual varia de 10,9-35,5/100.000 habitantes, sendo maior em negros (5). A doença é mais rara nos pacientes asiáticos. Entre os japoneses, as formas extrapulmonares mais frequentes são a ocular e a cardíaca (6). Na América Latina, há poucos estudos a respeito da prevalência da enfermidade e, no Brasil, a incidência é estimada em 10/100.000 habitantes (7).

Os estudos demonstram claramente a existência de variabilidade da sarcoidose com relação ao gênero, idade e etnia. A população de irlandeses que mora em Londres é mais acometida do que o restante dos londrinos. A incidência da sarcoidose entre os suecos (64/100.000 habitantes) e os finlandeses (11,4/100.000 habitantes) é bem mais elevada do que a verificada no restante da Europa (1/100.000 habitantes) (4). Além da possível preferência por alguns grupos étnicos, a sarcoidose também se apresenta de forma mais agressiva em certas populações. Assim, um estudo caso controle, inicialmente baseado em 736 casos de sarcoidose evidenciada por biópsia, demonstrou que, apesar de a doença ser mais prevalente em norte-americanos brancos (53% dos pacientes do estudo) do que em negros, o envolvimento extratorácico da sarcoidose era mais comum nesse último grupo (5). Naquele estudo, 64% eram mulheres, e 54% dos pacientes tinham mais de 40 anos (5). O envolvimento ocular, neurológico e o eritema nodoso foram mais frequentes entre as pacientes femininas, e a hipercalcemia, nos homens (5).

A sarcoidose tem sido relatada como mais prevalente na população na faixa etária de 20-39 anos, mas alguns estudos mais recentes observaram um aumento da incidência em mulheres acima dos 40 anos. Além disso, na Escandinávia, foi verificada uma incidência bimodal em mulheres, com um primeiro pico na faixa de 25-29 anos e um segundo na de 65-69 anos. Essa apresentação foi também sugerida pelo grupo do estudo caso controle (5) e pelo nosso grupo de estudo (8), que observou um pico de incidência na faixa de 35-40 anos e um segundo pico, menor que o primeiro, aos 55 anos.

Os estudos epidemiológicos clássicos da sarcoidose descrevem um maior acometimento em mulheres, independentemente de etnia. Algumas citações mostram um acometimento de até 64,6% em mulheres. Em um levantamento recente feito em 100 pacientes acompanhados no nosso serviço, observou-se que 56% eram mulheres (8).

IMUNOPATOGENIA

A etiologia da sarcoidose é desconhecida. Acredita-se que, após uma exposição inicial a um ou poucos antígenos, haja a ativação e a proliferação de linfócitos T CD4+, que sintetizam principalmente IFN- γ e IL-2 (9). Essas citocinas levam à migração e à diferenciação linfocitária T CD4+, com polarização linfocitária do tipo Th1. Paralelamente, há o recrutamento de monócitos, que se diferenciam em macrófagos nos tecidos acometidos (9). Essas células liberam TNF- α e IL-1 β , que estimulam a formação de granulomas. A IL-8, produzida e liberada por macrófagos ativados, atua recrutando mais monócitos para os sítios inflamatórios (9).

Como o risco de desenvolvimento de sarcoidose é maior entre os parentes de primeiro e segundo grau, levantou-se a hipótese genética para explicar tanto a

etiopatogenia quanto as variações sociopopulacionais. Vários trabalhos publicados sugerem que o alelo DRB1*03 do antígeno leucocitário humano seja um determinante de risco para o desenvolvimento de sarcoidose em pacientes escandinavos (10).

A exposição ambiental é citada como possivelmente relacionada tanto ao desenvolvimento da sarcoidose quanto a certos fenótipos da doença. Uma subanálise do estudo caso controle anteriormente citado (5,11), com inclusão de 706 pacientes com diagnóstico recente, evidenciou associações positivas de sarcoidose com ser exposto a inseticidas ($p < 0,008$), fazer uso domiciliar de aparelhos de ar condicionado, ser professor primário ou secundário e trabalhar na indústria automobilística. Também foi descrita uma associação ocupacional com agentes ambientais, sendo a associação com o mofo ($p < 0,001$) a de maior força estatística (11).

DIAGNÓSTICO

A sarcoidose é, por excelência, uma doença sistêmica. Embora seja muito proeminente em suas manifestações torácicas, ela pode comprometer vários órgãos e sistemas. Um aspecto interessante da doença é a possibilidade de sua presença anatômica sem expressão clínica, além da constatação de uma importante dissociação clínico-radiológica em muitos casos. O diagnóstico da sarcoidose é seguro quando se observa um quadro clínico-radiológico compatível, suporte histopatológico apropriado e ausência de outras causas conhecidas de doença granulomatosa (12-14).

Os espécimes para o exame histopatológico costumam ser obtidos por meio de fibrobroncoscopia. A biópsia transbrônquica possui um rendimento diagnóstico em torno de 75% e sempre deve ser realizada. O lavado broncoalveolar deve ser obtido antes de proceder-se à biópsia, podendo ser identificado um aumento de linfócitos; nesse espécime, a presença de relação CD4/CD8 $> 3,5$ tem especificidade de 94-96% e sensibilidade de 52-59% (12).

A aspiração de linfonodo por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico transesofágico ou por ultrassom endobrônquico são exames promissores para o diagnóstico de sarcoidose torácica. Em um estudo com 62 pacientes com suspeita de sarcoidose nos estágios I e II, Oki et al. (13) demonstraram um rendimento diagnóstico bem superior da aspiração transbrônquica de linfonodo guiada por ultrassom endobrônquico quando comparada ao da biópsia transbrônquica (94% vs. 37%).

Em alguns casos, especialmente naqueles quando já foram esgotadas todas as possibilidades de investigação e não existe outro órgão aparentemente envolvido, a biópsia pulmonar cirúrgica tem sua indicação. Entretanto, alguns autores advogam que, diante de apresentações clínicas muito típicas, a biópsia e o lavado broncoalveolar são dispensáveis, e o diagnóstico da doença pode ser feito com certo grau de certeza (14). Na presença de achados clínicos e/ou radiológicos al-

tamente sugestivos, a confiabilidade para o diagnóstico em casos com tipos I e II radiológicos é de 98% e 89%, respectivamente (1).

ACOMPANHAMENTO

Ao longo das últimas décadas, os testes de função pulmonar ganharam um lugar de destaque na avaliação dos pacientes com sarcoidose. No momento do diagnóstico, a redução da CVF ou da DLCO e a presença de obstrução ao fluxo aéreo são fatores preditores de doença persistente (15). Durante o seguimento, a maioria dos investigadores define como mudanças clinicamente significativas a alteração da CVF $\geq 10\%$ e da DLCO $\geq 15\%$ (16).

Nas fases iniciais da sarcoidose, os volumes pulmonares habitualmente estão normais. Com a progressão da doença, a síndrome restritiva é encontrada, sendo determinada por profusão e distribuição dos granulomas e seu potencial fibrogênico. Já a DLCO apresenta-se frequentemente diminuída, sendo essa redução causada tanto por anormalidade na capacidade de difusão através da membrana quanto por alteração no volume sanguíneo capilar. Na sarcoidose, a CVF muda mais frequentemente em resposta ao tratamento do que a DLCO (17).

As alterações de troca gasosa são principalmente secundárias aos distúrbios na relação ventilação-perfusão. Os resultados obtidos no teste de exercício cardiopulmonar podem ser úteis para prever o dano na função pulmonar. Lopes et al. (16) acompanharam uma coorte de 42 pacientes com sarcoidose torácica por 5 anos; aqueles autores mostraram que a reserva ventilatória e o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio foram preditores para o declínio da função pulmonar avaliada por CVF e DLCO.

Na prática clínica, a TC é amplamente utilizada no acompanhamento dos casos de sarcoidose pulmonar, sendo parte integrante no estadiamento da doença, na monitorização de sua atividade e na verificação da resposta terapêutica (16-18). Os achados à TC são de valor prognóstico na sarcoidose. Lesões nodulares, opacificações alveolares e espessamento septal nodular são potencialmente reversíveis com o uso de corticosteroides. Ao contrário, faveolamento, distorção estrutural e bronquiectasias de tração indicam fibrose e pior resposta terapêutica (19).

Estudos mais recentes têm focado na utilidade da tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F fluorodesoxiglicose em pacientes com sarcoidose. O método tem sido empregado tanto na diferenciação entre lesão inflamatória e fibrose bem estabelecida quanto na monitorização da resposta terapêutica (20).

TRATAMENTO

Na última década, somente 14 ensaios randomizados e controlados (alguns estudos não cegos) foram publicados e indexados no PubMed. Esses trabalhos se

referem na totalidade à sarcoidose crônica ou refratária ao tratamento convencional.

Sarcoidose aguda

A caracterização temporal da sarcoidose é completamente atípica em relação a outras enfermidades. Consideram-se manifestações agudas até 2 anos do início da sintomatologia, sendo diretamente relacionadas aos aspectos de remissão espontânea e permanência terapêutica (21). Esse fato propicia ao médico atitudes semelhantes ao do regente de uma orquestra, alternando o ritmo (medicamento) e o tom (dosagem) conforme a partitura (sintomas). Cerca de metade dos pacientes com sarcoidose aguda não necessita de tratamento. Em parte, isso se justifica pela magnitude e característica do processo inflamatório, assim como pelo desconhecimento dos estímulos que desencadeiam a inflamação. Assim, há períodos de relevante sintomatologia intercalados com absoluta ausência de sintomas. Outros fatores devem ser considerados para o tratamento (Quadro 1 e Figura 2), incluindo o sítio de acometimento e os achados laboratoriais (1,21).

Quadro 1 - Indicação de tratamento na sarcoidose.

| Órgãos afetados | Resultados laboratoriais |
|----------------------------|--------------------------|
| Pulmão – estádios II e III | Hipercalemia |
| Coração | |
| Olhos | |
| Sistema Nervoso Central | |

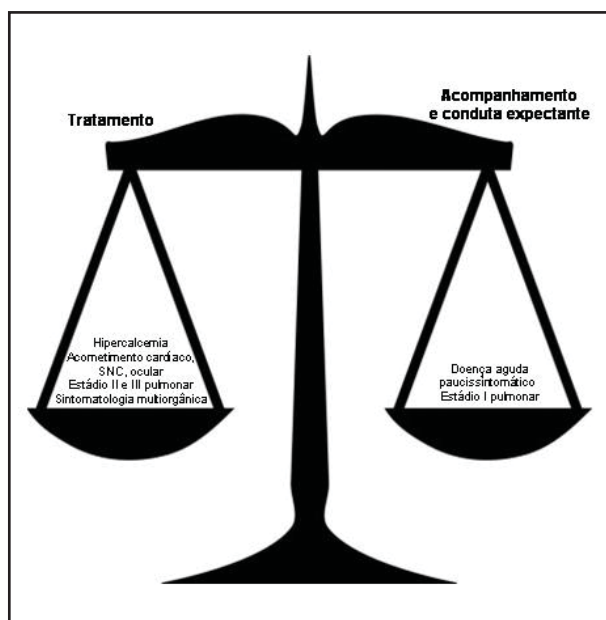


Figura 2 - Decisão terapêutica na sarcoidose.^a

^aPara o tratamento, é suficiente somente um peso item. SNC: sistema nervoso central.

A opção terapêutica é o corticosteroide, cuja dose inicial não deve ultrapassar 40 mg/dia, independentemente do peso do paciente. Não há ainda nenhum

substituto à altura na eficácia e qualidade de resposta clínica. Em alguns casos, pela impossibilidade de se utilizar os corticosteroides (catarata, glaucoma e diabetes), opta-se por medicamentos de segunda linha, como os antimaláricos, imunossuppressores (tacrolimus), anti-inflamatórios (talidomida), antimetabólitos (metotrexato), imunomoduladores (leflunomide) e imunobiológicos (rituximab) (21-23).

A via de utilização dos corticosteroides pode ser a cutânea (lesões cutâneas exclusivas), a inalatória e por colírio ocular. O uso de corticosteroides inalatórios ainda é controverso, mas sabe-se que, em pacientes sem manifestações extrapulmonares, com sintomas pulmonares tênues e distúrbios ventilatórios obstrutivos, o uso de corticosteroides inalatórios pode apresentar uma melhora da função pulmonar. Isso foi relatado em pacientes com acometimento do parênquima pulmonar. Infelizmente, outros trabalhos não solidificaram esses achados (23-25).

Sarcoidose crônica

Pacientes que apresentam necessidade de medicamentos por mais de 2 anos podem ser caracterizados como tendo sarcoidose crônica. Os estudos apresentam uma frequência de até 60% (26,27). No Brasil, um estudo do nosso grupo demonstrou uma frequência de 30% (8).

O medicamento de escolha ainda é o corticosteroide. Em geral, consegue-se estabilizar a doença com doses menores de 10 mg de prednisona/dia. Como esses pacientes já estão em uso de corticosteroide por no mínimo 2 anos (forma aguda para crônica), os efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteroide são encontrados (8). Nesses casos, a substituição ou a redução da dose dos corticosteroides com a associação de outros fármacos é a estratégia preconizada, como é mostrado na Figura 3 (28).

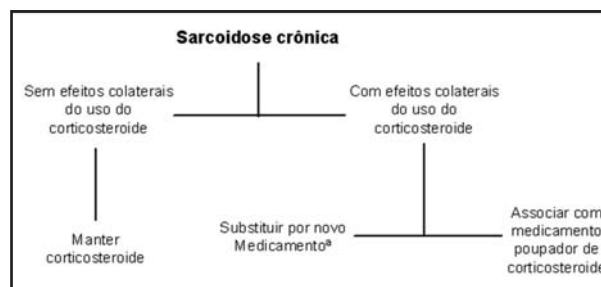


Figura 3 - Proposta terapêutica na sarcoidose crônica.^a

^aA substituição do corticosteroide por outro(s) medicamento(s) para o tratamento da sarcoidose tem sido o fulcro de vários trabalhos há mais de duas décadas, mas sem apresentar resultados consistentes de eficácia (28).

Sarcoidose refratária

A sarcoidose refratária ao tratamento pode ocorrer em decorrência da falta de adesão à terapia, doença fibrótica, hipertensão pulmonar, hidrocefalia e resistência ao corticosteroide. Nos casos de resistência ao corticosteroide (Quadro 2), o uso de imunobiológicos,

como infliximabe, adalimumab e etanercept, tem sido proposto (28).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os novos conhecimentos permitiram a maior compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na sarcoidose. No seguimento desses pacientes, a tomografia por emissão de pósitrons tem sido

empregada na diferenciação entre lesão inflamatória e fibrótica. No campo da terapêutica, além dos imunossuppressores já bem estabelecidos, há perspectivas da utilização de agentes imunobiológicos em alguns casos. Apesar desses avanços, quer no entendimento da imunopatogenia da sarcoidose, quer nos novos métodos de diagnóstico e tratamento, essa doença ainda continua circundada de muitos enigmas.

Quadro 2 - Medicamentos utilizados na sarcoidose.

| Medicamentos | Tipos de sarcoidose | Dosagem (via) | Efeitos colaterais |
|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|---|
| Prednisona | Aguda, crônica e refratária | 5-40 mg/dia (v.o.) | Diabetes, hipertensão arterial, osteoporose, infecção, glaucoma, catarata |
| Hidroxicloroquina | Aguda, crônica | 200-400 mg/dia (v.o.) | Rash, doença macular |
| Cloroquina | Aguda, crônica | 250-500 mg/dia (v.o.) | Rash, ocular |
| Metotrexato | Crônica, refratária | 10-15 mg/semana (s.c.) | Lesão hepática, leucopenia, náuseas |
| Micofenolato | Crônica, refratária | 500-3.000 mg/dia (v.o.) | Diarreia, náuseas, infecção |
| Ciclofosfamida | Refratária | 2 mg/kg a cada 4 semanas (i.v.) | Leucopenia, infecção, câncer, cistite hemorrágica |
| Leflunomida | Crônica, refratária | 20 mg/dia (v.o.) | Lesão hepática, náuseas |
| Talidomida | Crônica, refratária | 50-250 mg/dia (v.o.) | Teratogênico, sonolência, neuropatia, constipação |
| Infliximabe | Crônica, refratária | 3-5 mg/kg; mensal (i.v.) | Teratogênico, reação alérgica, infecção |

REFERÊNCIAS

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16(2):149-73.
- Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010;35(5):1088-97.
- Nicholson TT, Blant BJ, Henry MT, Bredin CP. Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996-2005. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27(2):111-20.
- Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med* 2008;29(3):357-63.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr M, Bresnitz EA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis (ACCESS) research group. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10):1885-9.
- Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31(2):372-9.
- Bethlem NM. Epidemiology of sarcoidosis in Brazil. *Sarcoidosis* 1985;2(162):4.
- Lemos-Silva V, Araújo P, Lopes C, Rufino R, Costa HC. Sarcoidose na cidade do Rio de Janeiro: dados epidemiológicos. *J Bras Pneumol* 2011;37(4):438-45.
- Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305(4):391-9.
- Grunewald J, Brynedal B, Darlington P, Nisell M, Cederlund K, Jan Hillert J et al. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. *Respir Res* 2010;11:25-32.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz A, Rossman MD, Barnard J, Frederich M. et al, and the ACCESS Research

- Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1324-30.
12. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29(3):415-27, viii.
 13. 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 Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(6):1324-9.
 14. Fanburg BL, Lazarus DS. Sarcoidosis. In: Murray JF, Nadel JA; editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders; 1994, p. 1873-88.
 15. Mañá J, Salazar A, Pujol R, Manresa R. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996;63(5):298-303.
 16. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, Oliveira JF, Maenenti MRM, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz J Med Biol Res* 2012;45(3):256-63.
 17. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O; Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002;121(1):24-31.
 18. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MRM, Guimarães FS. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Lung* 2011;189(5):425-31.
 19. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18(4):755-85.
 20. Baydur A. Recent developments in the physiological assessment of sarcoidosis: clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):499-505.
 21. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29(3):533-48.
 22. Baughman RP, du Bois RM, Lower EE. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361(9363):1111-8.
 23. Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994;236(3):285-90.
 24. 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(3):198-204.
 25. du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, Johnson NM, Harris TA. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;13(6):1345-50.
 26. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111(3):623-31.
 27. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4 Pt 1):893-8.
 28. Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):95-103.