

Sarcoidose Cardíaca: O Camaleão da Cardiologia

Cardiac Sarcoidosis: The Chameleon of Cardiology

Diego Moraes De Moura,¹ Alúcio José De Oliveira Monteiro Neto,² Marcelo Dantas Tavares de Melo,² Fábio Fernandes¹

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal da Paraíba,² João Pessoa, PB – Brasil

Resumo

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação de granulomas não caseosos em vários órgãos. O envolvimento cardíaco, importante causa de morbimortalidade nestes indivíduos, vem gerando interesse na cardiologia por ser uma causa de insuficiência cardíaca, bloqueios atrioventriculares e arritmias ventriculares de prognóstico reservado, mas que possuem tratamento específico com potencial de mudança da história natural desta condição. O grande desafio da sarcoidose cardíaca é o seu diagnóstico, uma vez que o método padrão ouro, a biópsia endomiocárdica, possui sensibilidade limitada devido à natureza focal da patologia.

Desta forma, cabe aos métodos de imagem cardiovasculares o papel de nortear a maior parte dos diagnósticos de sarcoidose cardíaca. Neste cenário, o conhecimento sobre estes métodos, suas principais alterações e o seu uso racional são imprescindíveis para que esta doença de apresentação tão diversa possa ser diagnosticada.

No eletrocardiograma e na ecocardiografia tem-se exames práticos e de ampla disponibilidade, no entanto com maior capacidade diagnóstica nos pacientes que apresentam a doença clinicamente manifesta. Já para a identificação das formas incipientes, muitas vezes silenciosas, é preciso lançar mão dos métodos de imagem avançada, como tomografia por emissão de pósitrons com o ¹⁸F-fluor-2-desoxiglicose e a ressonância magnética cardíaca, que identificam primordialmente indícios de atividade inflamatória ativa e sequelas cicatríciais, respectivamente. Apesar do avanço destes métodos de imagem, a carência de estudos comparando-os com o padrão ouro (a biópsia endomiocárdica) faz o que o diagnóstico da sarcoidose cardíaca ainda seja um grande desafio nos dias atuais.

Palavras-chave

Sarcoidose; Eletrocardiografia; Ecocardiografia; Tomografia por Emissão de Pósitrons combinada à Tomografia Computadorizada; Tomografia Computadorizada por Raios X.

Correspondência: Diego Moraes De Moura •

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Unidade de miocardiopatias e doenças da aorta; Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44.

CEP: 05403-900. Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: moraesdemouradiego@gmail.com

Artigo recebido em 14/02/2024; revisado em 22/02/2024; aceito em 23/02/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Dantas Tavares de Melo

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240007>

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos T e fagócitos mononucleares com formação de granulomas não caseosos em vários órgãos. Acredita-se que sua gênese seja consequência de uma resposta imunomediada a partir de gatilhos antigênicos ainda não bem compreendidos em pessoas geneticamente predispostas.¹

Possui prevalência variável ao redor do mundo, com particularidades relacionadas a regiões, grupos étnicos e gêneros, com descrições que variam de 10 a 60 casos por 100 mil indivíduos.²

A sarcoidose sistêmica geralmente manifesta-se com envolvimento pulmonar e de linfonodos intratorácicos, em mais de 90% dos casos, no entanto, a doença pode acometer virtualmente qualquer órgão, como pele, olhos, coração, sistema nervoso, musculoesquelético, renal e endócrino.¹

A importância do envolvimento miocárdico na sarcoidose cardíaca (SC) se dá sobretudo pelas suas implicações prognósticas, associado ao fato de existir tratamento direcionado potencialmente capaz prevenir complicações graves.

A SC é sabidamente causa de disfunção ventricular, distúrbios de condução e arritmias ventriculares, que eventualmente apresentam-se na forma de morte súbita.³

Em várias casuísticas, a SC aparece como uma das principais causas de morte em indivíduos com sarcoidose, sendo responsável por cerca de 50% dos óbitos em uma amostra norte-americana, e por até 85% em população asiática.^{3,4}

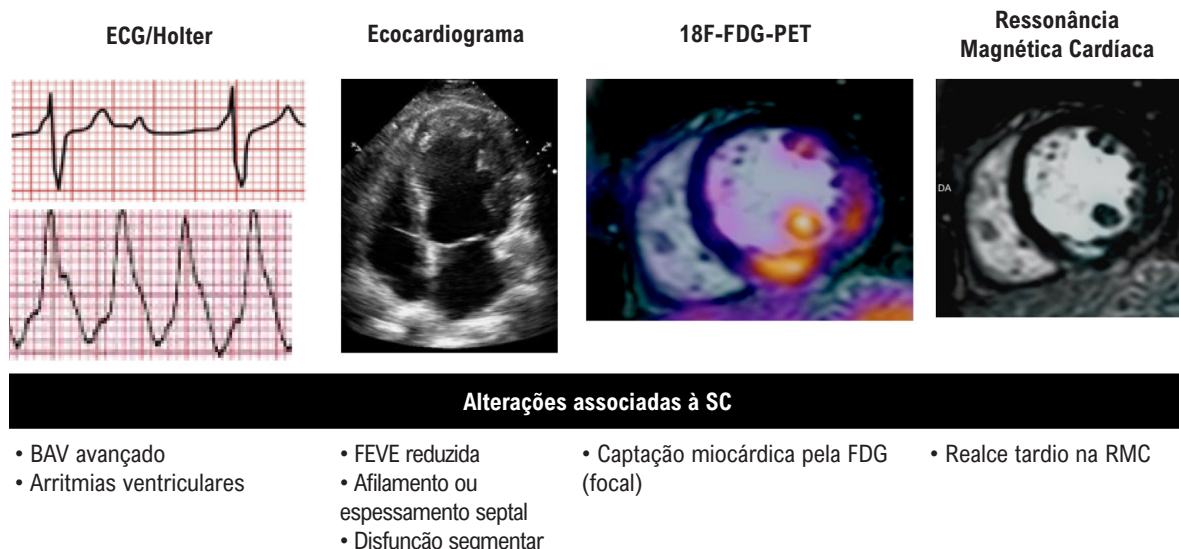
A despeito da gravidade, a identificação destes pacientes ainda é um desafio, uma vez que a maior parte destes apresentam acometimento cardíaco na forma subclínica, de modo que a prevalência de envolvimento miocárdico descrita na literatura varia de 5% (considerando-se os pacientes com acometimento cardíaco clinicamente evidente) a cerca de 54%, quando se utilizam métodos de imagem avançados, identificando os indivíduos assintomáticos, ditos subclínicos.⁵

O padrão ouro para o seu diagnóstico é apresentação de quadro clínico sugestivo associado à avaliação histológica de tecido miocárdico evidenciando processo granulomatoso não caseoso, após exclusão de outras causas potenciais formadoras de granuloma (sobretudo infecciosas e neoplásicas). No entanto, devido à natureza focal da doença (envolvimento a partir da formação de granulomas), a biópsia endomiocárdica (BEM) possui baixa sensibilidade, revelando presença de granulomas não caseosos em menos de 25% dos pacientes submetidos ao procedimento.⁶

Figura Central: Sarcoidose Cardíaca: O Camaleão da Cardiologia



Métodos de imagem no diagnóstico da Sarcoidose Cardíaca



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2024;37(1):e20240007

18F-FDG-PET: tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose; BAV: bloqueio atrioventricular; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca; SC: sarcoidose cardíaca.

Por isso, as principais diretrizes estabelecem uma via alternativa, não dependente de histopatologia miocárdica para diagnosticar a SC: diante de um paciente com diagnóstico histopatológico de sarcoidose extracardíaca, com alterações estruturais miocárdicas compatíveis com esta doença que não possam ser explicadas por outras etiologias, infere-se envolvimento miocárdico pela sarcoidose.^{7,8}

Desta forma, o diagnóstico de SC, excetuando-se os casos em que a BEM apresenta histopatologia compatível, depende da presença de alterações cardíacas específicas observadas através de exames complementares tais como: eletrocardiograma, ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca (RMC) e estudos de medicina nuclear, com destaque para a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com ¹⁸F-fluor-2-desoxiglicose (¹⁸FDG) combinada com a tomografia computadorizada (TC) (Figura Central).

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão sobre a análise não invasiva de acometimento cardíaco pela sarcoidose, enfatizando a importância dos métodos de imagem avançada na avaliação clínica desta doença tão desafiadora.

Critérios diagnósticos de sarcoidose cardíaca

A primeira diretriz internacional sobre diagnóstico de SC foi publicado em 2014, por especialistas indicados pela Heart Rhythm Society (HRS) com representantes de várias outras

sociedades.⁸ Antes deste, havia sido publicado em 2006 os critérios diagnósticos da Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW),⁹ que não contemplavam o FDG-PET e atribuíam menor importância ao realce tardio (RT) observado na RMC, consequentemente apresentando menor capacidade de identificar estes pacientes. Na sequência, a Japanese Circulation Society (JCS)⁷ publicou uma nova diretriz, com recomendações bem próximas das trazidas pela HRS (destacando a importância do FDG-PET e da RMC), no entanto, admitindo a possibilidade de diagnosticar SC sem documentação histopatológica de sarcoidose (Tabela 1).

Atualmente os critérios diagnósticos mais utilizados são os elaborados pela HRS e pela JCS. Apesar de ambos contemplarem os mesmos exames complementares em suas abordagens, como ECG/Holter, ecocardiograma, FDG-PET e RMC, estes critérios parecem ter uma baixa concordância entre si.¹⁰ Diante desta dificuldade diagnóstica, alguns centros têm criado times multidisciplinares para avaliação dos casos suspeitos, usando os critérios citados como um norte, mas não se limitando a eles.¹¹ Este tipo de abordagem exige experiência por parte da equipe e grande familiaridade com as principais alterações nos métodos de imagens cardiovasculares associadas à SC.

Imagem cardiovascular na avaliação da sarcoidose cardíaca

Dentre os exames complementares utilizados na avaliação do paciente com suspeita de SC, a RMC e o

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Diretrizes diagnósticas para sarcoidose cardíaca

HRS 2014 Expert Consensus	JCS 2016 Guidelines
1. Diagnóstico histológico do tecido miocárdico A SC é diagnosticada na presença de granuloma não caseoso no exame histológico do tecido miocárdico sem nenhuma causa alternativa identificada (incluindo colorações negativas para organismos, se aplicável)	1. Grupo de diagnóstico histológico A SC é diagnosticada histologicamente quando a biópsia endomiocárdica ou as peças cirúrgicas demonstram granulomas epitelioides não caseosos e quando granulomas devido a outras causas e reações sarcoides locais podem ser descartados
2. Diagnóstico clínico a partir de estudos invasivos e não invasivos a) Há diagnóstico histológico de sarcoidose extracardiaca b) Um ou mais dos seguintes estão presentes • Cardiomiopatia ou bloqueio cardíaco responsivo a esteroides +/- imunossupressores • FEVE reduzida inexplicada (40%) • TV sustentada (espontânea ou induzida) inexplicável • Bloqueio cardíaco Mobitz tipo II de 2º grau ou bloqueio cardíaco de 3º grau • Captação irregular na PET cardíaca dedicada (em um padrão consistente com SC) • Realce tardio de gadolínio na RMC (em um padrão consistente com SC) • Captação opositiva de gálio (em um padrão consistente com SC)	2. Grupo de diagnóstico clínico (achados de biópsia miocárdica negativos ou pacientes não submetidos à biópsia miocárdica) 1. Quando são encontrados granulomas epitelioides em outros órgãos que não o coração, e estão presentes achados clínicos fortemente sugestivos de envolvimento cardíaco 2. Quando o paciente apresenta achados clínicos fortemente sugestivos de sarcoidose pulmonar ou oftálmica e pelo menos 2 dos 5 achados laboratoriais característicos de sarcoidose • Linfadenopatia hilar bilateral • Elevada atividade sérica da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou níveis elevados da lisozima sérica • Níveis séricos elevados de receptor interleucina-2 solúvel (SIL-2R) • Acúmulo significativo de traçador na cintilografia com citrato de gálio 67 ou com 18-FDG-PET • Uma elevada percentagem de linfócitos com uma relação CD4/CD8 > 3,5 no líquido LBA

18F-FDG-PET: tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HRS: Heart Rhythm Society; JCS: Japanese Circulation Society; PET: tomografia por emissão de pósitrons; RMC: ressonância magnética cardíaca; SC: sarcoidose cardíaca; TV: taquicardia ventricular. Adaptada de Diagnostic Guideline and Criteria for Sarcoidosis.⁹

FDG-PET/CT ocupam lugar de destaque, pela possibilidade de identificarem alterações ainda em fase inicial da doença, com manifestações cardiovasculares mínimas ou ausentes,⁸ o que seria a SC na forma silenciosa. Já o ECG e a ecocardiografia apesar de apresentarem uma menor acurácia, também podem sugerir o diagnóstico de SC em contexto clínico favorável com a vantagem de serem amplamente disponíveis.^{7,8}

Papel do eletrocardiograma

O ECG pode auxiliar no diagnóstico de SC tanto como uma ferramenta de *screening* para envolvimento cardíaco, em indivíduos com diagnóstico prévio de sarcoidose não cardíaca, como também levantando a suspeita de sarcoidose como etiologia de alterações cardíacas específicas.⁸

Várias alterações eletrocardiográficas já foram descritas em indivíduos com SC. Alterações inespecíficas, quando presentes em indivíduos com diagnóstico prévio de sarcoidose, devem levantar a suspeita de envolvimento miocárdico.

Estas alterações podem variar desde arritmias ventriculares ou atriais, bloqueios atrioventriculares (BAV) em graus variados, bloqueios de ramo, hemibloqueios, fragmentação de QRS e alterações da onda T, como inversão, alternância e aumento de amplitude.¹²

Outra importância do ECG nesta patologia vem do fato de a SC ser uma importante causa de BAV avançado e taquicardia ventricular sustentada, inicialmente encarados como idiopáticos em adultos de meia idade. Em algumas casuísticas a SC foi responsável por até 30% dos casos idiopáticos de BAV e taquicardia ventricular sustentada nessa

faixa etária (< 60 anos).^{13,14} Vale destacar que a identificação da SC como causa do BAV possui importância prognóstica, uma vez que o tratamento imunossupressor tem potencial de reversão do bloqueio.¹⁵

Outra alteração já descrita em indivíduos com SC é a onda epsilon, alteração classicamente observada em indivíduos com cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito. Há relatos de caso de pacientes que preenchiam critérios para cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito pelos critérios *task force*, mas que na sequência foram diagnosticados com SC após BEM.^{16,17} Sinais como BAV avançado, disfunção ventricular esquerda importante, RT septal, ausência de história familiar e linfadenopatia mediastinal devem levantar a suspeita de SC.¹⁸

De forma geral, indivíduos com SC e sintomas cardiovasculares, apresentam algum grau de alteração eletrocardiográfica. No entanto, um ECG normal não descarta envolvimento miocárdico, mas reduz a probabilidade, sobretudo em pacientes sem sintomas cardiovasculares.¹⁹

Papel do ecocardiograma

O ecocardiograma, por ser um exame prático e de fácil acesso, geralmente é o primeiro exame de imagem propriamente dito a ser solicitado no rastreamento de SC. Geralmente é alterado em indivíduos sintomáticos, mas comumente normal em indivíduos com a forma silenciosa.²⁰

Seus achados são variáveis, incluindo desde aumento de espessura da parede ventricular (resultante de áreas focais de edema ou infiltração granulomatosa) ou, em fase mais avançada da doença, afilamentos (mais comumente septais, em sua porção basal), acinesias, discinesias ou

até mesmo aneurismas.²¹ As regiões mais comumente afetadas são a parede livre do ventrículo esquerdo e o septo interventricular. A fração de ejeção (FE) pode estar reduzida ou preservada, com graus variados de disfunção diastólica. No entanto, diferentemente da FE reduzida, a alteração de função diastólica até o momento não participa dos critérios diagnósticos para SC.²¹

O ecocardiograma possui sensibilidade limitada quando comparado a exames de imagem avançada como RMC e F-FDG-PET. Em um estudo com 321 pacientes com diagnóstico histopatológico de sarcoidose, o ecocardiograma apresentou uma sensibilidade de menos de 30%.²² Por isso, recomenda-se que em pacientes com sarcoidose extracardíaca e sintomas cardiovasculares, mesmo com ecocardiograma normal, deve-se prosseguir à investigação clínica com métodos de imagem avançada.⁸

Mais recentemente, o uso de técnicas como speckle tracking parece melhorar a sensibilidade do ecocardiograma em identificar lesão miocárdica pela sarcoidose, com alguns trabalhos evidenciando redução do strain global longitudinal em pacientes com sarcoidose, FE normal e evidência de lesão miocárdica por FDG-PET/CT e RMC.²³ Na avaliação de 23 pacientes com SC (versus o controle), o strain global longitudinal foi de $-15,9\% \pm 2,5\%$ versus $-18,2\% \pm 2,7\%$. A piora deste parâmetro também esteve associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e internação hospitalar.

Além disso, o ecocardiograma também é uma ferramenta valiosa para avaliar as alterações cardiovasculares secundárias à doença pulmonar grave pela sarcoidose, como pressão de artéria pulmonar e alterações do ventrículo direito. Estas alterações cardiológicas não devem ser confundidas com o acometimento cardíaco pela infiltração granulomatosa da sarcoidose.²⁴

Papel do 18F-FDG-PET/CT

O 18F-FDG é um análogo da glicose marcado com flúor radioativo, que permanece dentro da célula contribuindo para a geração da imagem do PET. Comumente usa-se a TC associada para correção de atenuação e correlação anatômica.

O racional deste método está no fato de as células inflamatórias, envolvidas no granuloma da sarcoidose, possuírem avides para a captação de glicose e de seus análogos, permitindo assim a identificação de regiões com inflamação em atividade.²⁵

O padrão habitual da imagem gerada pelo FDG na SC é do tipo focal e irregular, que pode se apresentar como áreas de hipercaptação em um miocárdio com a captação fisiológica totalmente suprimida ou apenas reduzida; neste último caso, gerando padrão de hipercaptação focal em um miocárdio de captação difusa (*focal on diffuse*) (Figura 1).

Geralmente o PET cardíaco é associado ao PET de corpo inteiro auxiliando na identificação de áreas sugestivas de acometimento extracardíaco.²⁶

Um dos desafios deste método é que o miócito habitualmente também tem avides para consumir glicose (e consequentemente a FDG). Por isso, para que o exame seja interpretável, é preciso realizar um preparo a fim de suprimir esta captação fisiológica do radiotraçador pelo miocárdio. Os protocolos podem variar entre os serviços, mas de forma geral recomenda-se uma dieta hiperlipídica restrita em carboidratos, nas 24 horas que antecedem o exame, associado a 12 horas de jejum.²⁷ No entanto, a despeito disto, em até cerca de 25% dos casos não há supressão adequada da captação miocárdica do FDG, impossibilitando a interpretação do exame.²⁸ Em alguns centros é comum administrar-se também heparina não fracionada com o objetivo de aumentar a circulação de ácidos graxos livre, o que potencialmente poderia contribuir para suprimir a avides do miócito por glicose.²⁷

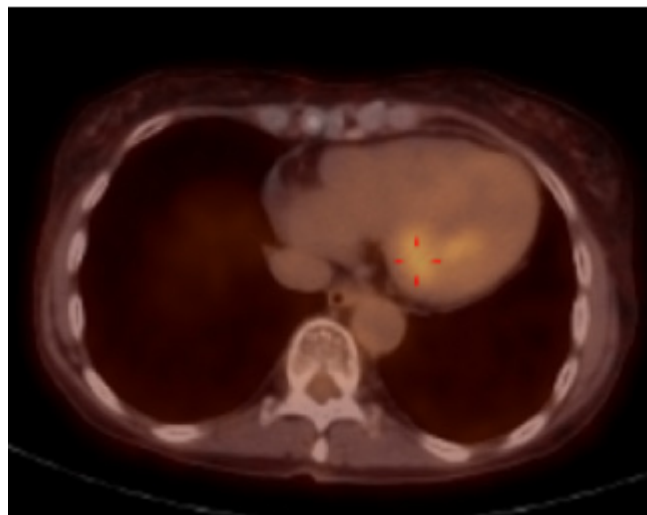


Figura 1 – 18F-FDG-PET/CT cardíaco com distribuição heterogênea do FDG nas paredes do ventrículo esquerdo com áreas focais com maior captação na parede inferior (segmento médio e basal) em paciente feminina, 46 anos, com biópsia endomiocárdica sugestiva para sarcoidose cardíaca. Dados do autor. 18F-FDG-PET/CT: tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose acoplada com tomografia computadorizada.

Artigo de Revisão

Importante lembrar que captação miocárdica de FDG não é sinônimo de SC. Outras condições também podem gerar captação miocárdica do FDG, como a própria captação fisiológica (que normalmente se apresentará como uma captação difusa), miocardites de etiologias diversas, acometimento cardíaco por doenças reumatológicas, miocárdio hibernante, e até mesmo algumas cardiomiopatias genéticas.²⁹ Dessa forma, o exame precisa ser interpretado dentro do contexto clínico, buscando excluir os diagnósticos diferenciais, sobretudo doença isquêmica. A presença de captação extracardíaca parece aumentar significativamente a especificidade de SC.²⁹

Como o F-FDG-PET avalia inflamação ativa, um exame normal não descarta a presença de SC, apenas indica que não há processo inflamatório em atividade no miocárdio naquele momento.²⁷ A intensidade da captação é quantificada através da unidade standardized uptake value (SUV), cujo cálculo leva em consideração a concentração de radioatividade na região de interesse, dose injetada e o peso do paciente.

A sensibilidade e especificidade descritas na literatura giram em torno de um pouco mais de 80%. Kim et al. observaram em metanálise com 891 pacientes oriundos de 17 estudos uma sensibilidade de 84% e especificidade de 83%.³⁰ Uma limitação importante destes dados é a não utilização da histopatologia como método de referência, e sim dos critérios da JMHW, publicados em 2006.

Além da grande utilidade do F-FDG-PET na avaliação diagnóstica de SC, este exame também possui implicações terapêuticas e prognósticas.

As principais diretrizes sobre o tema (HRS e JCS) orientam a imunossupressão diante de pacientes com manifestações clínicas atribuídas à SC quando diante de indícios de inflamação detectada pelo PET-FDG.^{7,8} A redução da captação de FDG após imunossupressão parece ser um preditor de melhora de FE, de modo que este método também tem sido utilizado como parâmetro para avaliar resposta terapêutica.^{31,32}

A persistência da captação do FDG em exames seriados é fortemente associada a pior prognóstico, chegando a aumentar o risco de eventos cardiovasculares maiores em até 20 vezes em pacientes não respondedores à imunossupressão.³³

Outro importante preditor de pior prognóstico é a captação de FDG no ventrículo direito, associada ao aumento de mortalidade, arritmias ventriculares e queda da FE do ventrículo esquerdo.^{34,35}

O estudo de perfusão quando associado ao PET-FDG também agrega informação prognóstica, de modo que pacientes com captação miocárdica de FDG associada a alterações perfusionais nestas regiões (o que seria o *mismatch*) parecem ter pior prognóstico do que aqueles com inflamação miocárdica mas perfusão normal.³⁶ Os estudos de perfusão podem ser realizados através da própria PET/CT utilizando radiotraçadores como amônia marcada com nitrogênio-13 e rubídio-82, pouco utilizados devido ao alto custo, ou com a cintilografia de perfusão.³⁷

Para o futuro espera-se a utilização de radiotraçadores que não sejam habitualmente captados pelo miocárdio normal, e que consequentemente dispensem preparos com dietas, como os análogos da somatostatina.²⁷

Papel da ressonância magnética cardíaca

A RMC é um exame indispensável na avaliação de pacientes com suspeita de SC. Além de avaliar com grande acurácia detalhes da morfologia e função dos ventrículos direito e esquerdo, também permite identificar indícios de inflamação, e principalmente necrose e fibrose.³⁸

A RMC tem a vantagem de não usar radiação e de utilizar contraste com baixo risco de eventos adversos, o gadolínio.

Um dos principais recursos da RMC é análise do RT, detectando a expansão da matriz extracelular, que sugere, sobretudo na fase mais avançada da doença, a presença de fibrose (Figura 2).

Apesar de não haver achados patognomônicos, os padrões de RT mais comumente observados na SC são focal, mesocárdico ou subepicárdico em regiões basais de septo e parede lateral.¹¹ Estes padrões não são específicos e podem ser encontrados em diversas outras condições de lesão miocárdica, sobretudo inflamatórias. No entanto, até mesmo padrões transmuralis podem ocorrer.³⁹

Recentemente, foi descrito um padrão de RT que a princípio parece ser específico de SC, o *hug sign*. Este é caracterizado por um RT que se estende do septo interventricular em direção ao ventrículo direito, observado em casos de SC isolada com diagnóstico histopatológico.⁴⁰ No entanto, este padrão já foi observado na miocardite de células gigantes.⁴¹

A RMC também pode sugerir a presença de inflamação miocárdica através da presença de hipersinal em T2, que indica excesso de líquido no miocárdio. No entanto, ausência desta alteração não exclui a presença de inflamação quando comparada com o PET.⁴² Na RMC, também é possível estimar a fibrose intersticial difusa através dos mapas T1 e T2, sugerindo sarcoidose subclínica, apesar de a utilidade clínica deste parâmetro ainda ser incerta.⁴³

A real acurácia, sensibilidade e especificidade dos exames de imagem na SC ainda são bastante discutíveis, uma vez que na maioria dos estudos estes métodos não foram comparados com o padrão ouro, a BEM, mas sim, com critérios diagnósticos, geralmente os propostos pela HRS⁸ e JMHW.⁹ Estes estudos descrevem sensibilidade que varia de 75% a 100% e especificidade variando de 77% a 85%.⁴⁴

Assim, em indivíduos com sarcoidose extracardíaca a presença de RT é indicativa de provável SC, no entanto, um exame negativo não pode excluir a presença de doença cardíaca, como por exemplo, ainda em fase inicial.

Até o momento nenhum grande trabalho prospectivo foi desenhado com o objetivo de comparar a acurácia entre ressonância e PET no diagnóstico de SC. Alguns serviços sugerem diante de forte suspeita de SC iniciar a investigação pela RMC antes do PET, por alguns motivos, como não depender de preparo e fornecer boa caracterização estrutural e tecidual do coração. No entanto, a impressão no presente momento é de que se tratam de exames que oferecem

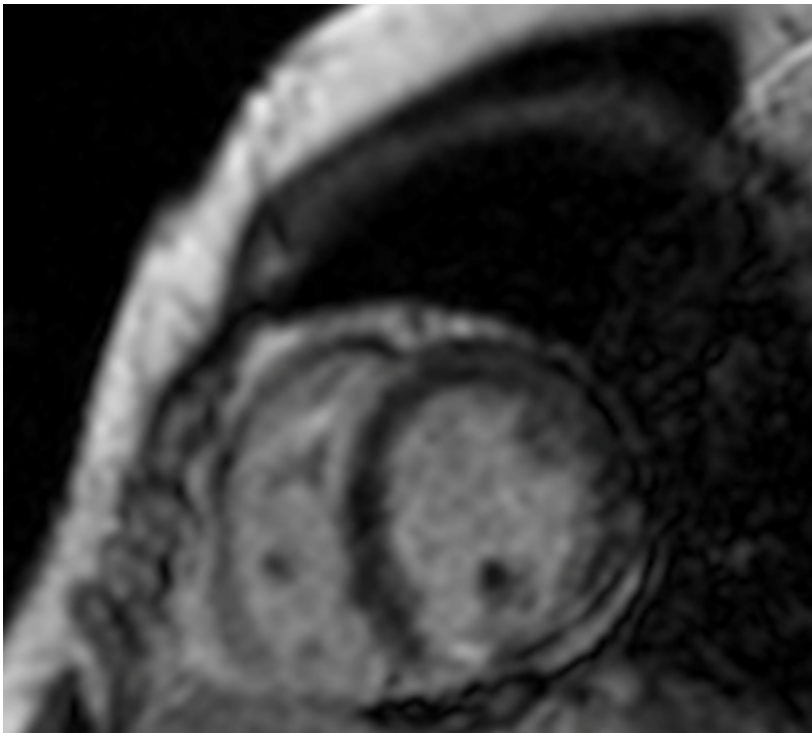


Figura 2 – RMC com presença de realce tardio mesocárdico em parede inferior de paciente masculino, 38 anos, com diagnóstico de sarcoidose cardíaca. Dados do autor. RMC: ressonância magnética cardíaca.

Tabela 2 – Interpretação diagnóstica de dados combinados da RMC com 18F-FDG-PET

Interpretação	Achados na RMC	Achados no 18 F-FDG-PET
Doença ativa com presença de cicatriz e inflamação	Presença de RT	Captção de 18F-FDG observada
Cicatriz sem inflamação ativa (doença inativa)	Presença de RT	Não foi observada captação de 18F-FDG
Normal (sem doença)	Ausência de RT	Ausência de captação de 18F-FDG
Doença precoce/falso positivo	Ausência de RT	Captção de 18F-FDG observada

18F-FDG-PET: tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose; RMC: ressonância magnética cardíaca; RT: realce tardio. Adaptada de Diagnostic Guideline and Criteria for Sarcoidosis.⁹

informações complementares, o PET sinais de atividade inflamatória e RMC as sequelas cicatriciais⁴⁵ (Tabela 2).

Além de utilidade diagnóstica, já foi observado em vários estudos o importante papel prognóstico. Uma metanálise com 694 pacientes observou em pacientes com SC e RT maior mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e arritmias ventriculares.⁴⁶ Padrões específicos de RT como acometimento do ventrículo direito e padrão multifocal também parecem estar associados a pior prognóstico.⁴⁷

Dentre as limitações deste exame, destacamos a contraindicação, ao menos relativa, em indivíduos com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m² e a dificuldade de interpretação das imagens (devido à presença de artefatos) em indivíduos portadores de dispositivos cardíacos, como

marcapasso e cardiodesfibrilador implantável, ainda que compatíveis com aparelhos de ressonância magnética.⁴⁸

Integrando os exames de imagem na avaliação do paciente com suspeita de sarcoidose cardíaca

Quando se discute a abordagem diagnóstica ideal para indivíduos com suspeita de SC é imprescindível a distinção de pelo menos dois principais cenários: o dos indivíduos que já possuem o diagnóstico prévio de sarcoidose extracardíaca e os que não possuem.⁴⁴

Nos primeiros, qualquer sintoma cardiovascular ou alteração em ECG/ ecocardiograma, aumentam a probabilidade de que o miocárdio também seja acometido pela sarcoidose, indicando prosseguir a investigação

Artigo de Revisão

com RMC, geralmente seguida de FDG-PET, e em casos excepcionais, da realização de BEM⁸ (Figura 3).

O grande desafio diagnóstico é o segundo cenário, de indivíduos com alterações cardiovasculares como insuficiência cardíaca, BAV avançado ou arritmias ventriculares, sem diagnóstico prévio de nenhuma condição sistêmica, em que o leque de etiologias é imenso, e a SC passa a ser apenas uma dentre as dezenas de possibilidades. Nestes casos, a suspeita de SC deve ser levantada principalmente diante de casos de BAV avançado ou taquicardia ventricular de causa inexplicada em menores de 60 anos, ou até mesmo em portadores de insuficiência cardíaca não justificada pelas etiologias mais prevalentes, sobretudo com a presença de afilamento do septo basal e afilamento ou espessamento da parede ventricular.^{7,31} Para estes indivíduos a investigação deve contemplar tanto a caracterização do padrão de lesão miocárdica, com RMC e FDG-PET cardíaco, em busca de sinais que possam sugerir SC, como também o FDG-PET de corpo inteiro, com objetivo de identificar eventuais indícios de sarcoidose extracardíaca. A busca por indícios de sarcoidose extracardíaca pode ser refinada com avaliação oftalmológica, dermatológica e pulmonar. Em casos selecionados a BEM também será recomendada.⁷

Take-home messages

- A sarcoidose cardíaca é uma doença de diagnóstico complexo.

- Geralmente seu diagnóstico é firmado sem a confirmação de histologia miocárdica, baseando-se em alterações de exames de imagem.
- A maior parte das alterações observadas nestes exames são achados inespecíficos que precisam ser interpretados no contexto clínico do paciente.
- A ausência de estudos que comparem a acurácia destes exames com o padrão ouro (a histopatologia) dificulta o entendimento sobre a real capacidade diagnóstica de cada método, reforçando a importância do uso de multimodalidade de imagem na investigação dos casos suspeitos.
- A RMC e o PET parecem ser os exames de imagem com a maior acurácia fornecendo informações complementares a respeito da presença e extensão de fibrose e inflamação, respectivamente.
- A sarcoidose cardíaca deve ser suspeitada sempre diante distúrbios importantes do ritmo ou insuficiência cardíaca, de causa inexplicada, sobretudo em indivíduos de meia-idade.

Conclusão

A SC é uma doença de etiologia ainda pouco compreendida e de diagnóstico desafiador, com a maior parte dos diagnósticos firmados sem a confirmação de histologia miocárdica, baseando-se em alterações de

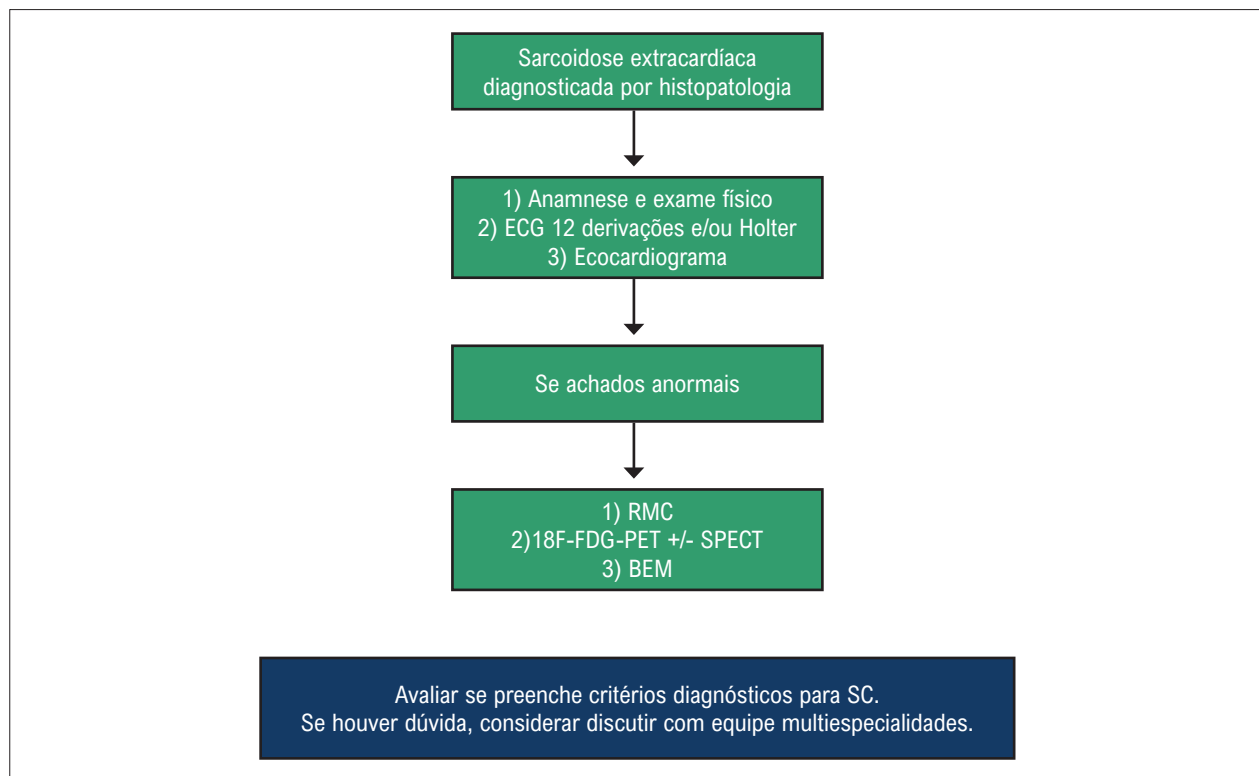


Figura 3 – Fluxograma de investigação diagnóstica de sarcoidose cardíaca, em paciente com diagnóstico de sarcoidose extracardíaca. 18-FDG-PET: tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluorodesoxiglicose; BEM: biópsia endomiocárdica; ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; SC: sarcoidose cardíaca; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único. Adaptada de Montero et al.⁴⁹

exames de imagem. Apesar da baixa prevalência, a sua identificação é de fundamental importância devido ao prognóstico reservado associado à existência de tratamentos com potencial de modificar a história natural dessa doença. Felizmente, nos últimos anos observou-se um grande avanço nos métodos de imagem cardiovascular permitindo maior entendimento sobre aspectos diagnósticos e prognósticos. No entanto, ainda se faz necessário a realização de mais estudos que envolvam a comparação direta entre os exames de imagem com os achados histopatológicos de miocárdios acometidos pela sarcoidose, para que assim possamos adentrar em uma nova era de diagnósticos mais precisos.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moura DM, Melo MDT, Fernandes F; obtenção de dados e redação do manuscrito: Moura DM, Monteiro Neto AJO, Melo MDT, Fernandes F; edição de imagens: Monteiro Neto AJO; liderança do artigo: Fernandes F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Diego Moraes de Moura pela Universidade de São Paulo.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. *JAMA*. 2011;305(4):391-9. doi: 10.1001/jama.2011.10.
2. Milman N, Selroos O. Pulmonary Sarcoidosis in the Nordic Countries 1950-1982. *Epidemiology and Clinical Picture*. *Sarcoidosis*. 1990;7(1):50-7.
3. Doughan AR, Williams BR. Cardiac Sarcoidosis. *Heart*. 2006;92(2):282-8. doi: 10.1136/hrt.2005.080481.
4. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: A Clinicopathologic Study of 84 Unselected Patients with Systemic Sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58(6):1204-11. doi: 10.1161/01.cir.58.6.1204.
5. Tan JL, Fong HK, Birati EY, Han Y. Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2019;123(3):513-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.021.
6. Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, et al. Evaluation of the Role of Endomyocardial Biopsy in 851 Patients with Unexplained Heart Failure from 2000-2009. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):676-84. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000087.
7. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version. *Circ J*. 2019;83(11):2329-88. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0508.
8. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernay CS, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated with Cardiac Sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305-23. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
9. Diagnostic Guideline and Criteria for Sarcoidosis--2006. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2007;111(2):117-21.
10. Ribeiro Neto ML, Jellis C, Hachamovitch R, Wimer A, Highland KB, Sahoo D, et al. Performance of Diagnostic Criteria in Patients Clinically Judged to Have Cardiac Sarcoidosis: Is it Time to Regroup? *Am Heart J*. 2020;223:106-9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.02.008.
11. Kouranos V, Sharma R. Cardiac Sarcoidosis: State-of-the-Art Review. *Heart*. 2021;107(19):1591-9. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316442.
12. Willy K, Dechering DG, Reinke F, Bögeholz N, Frommeyer G, Eckardt L. The ECG in Sarcoidosis - a Marker of Cardiac Involvement? Current Evidence and Clinical Implications. *J Cardiol*. 2021;77(2):154-9. doi: 10.1016/j.jcc.2020.07.006.
13. Nery PB, McArdle BA, Redpath CJ, Leung E, Lemery R, Dekemp R, et al. Prevalence of Cardiac Sarcoidosis in Patients Presenting with Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(3):364-74. doi: 10.1111/pace.12277.
14. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, Green M, Yang J, McArdle BA, et al. Atrioventricular Block as the Initial Manifestation of Cardiac Sarcoidosis in Middle-aged Adults. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):875-81. doi: 10.1111/jce.12401.
15. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid Therapy for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review. *Can J Cardiol*. 2013;29(9):1034-41. doi: 10.1016/j.cjca.2013.02.004.
16. Khaji A, Zhang L, Kowey P, Martinez-Lage M, Kocovic D. Mega-epsilon Waves on 12-lead ECG--just Another Case of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy? *J Electrocardiol*. 2013;46(6):524-7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.08.007.
17. Waki H, Eguchi K, Toriumi S, Ikemoto T, Suzuki T, Fukushima N, et al. Isolated Cardiac Sarcoidosis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Intern Med*. 2018;57(6):835-9. doi: 10.2169/internalmedicine.9395-17.
18. Philips B, Madhavan S, James CA, te Riele AS, Murray B, Tichnell C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy and Cardiac Sarcoidosis: Distinguishing Features When the Diagnosis is Unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):230-6. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000932.
19. Willy K, Dechering DG, Reinke F, Bögeholz N, Frommeyer G, Eckardt L. The ECG in Sarcoidosis - A Marker of Cardiac Involvement? Current Evidence and Clinical Implications. *J Cardiol*. 2021;77(2):154-9. doi: 10.1016/j.jcc.2020.07.006.
20. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac Involvement in Patients with Sarcoidosis: Diagnostic and Prognostic Value of Outpatient Testing. *Chest*. 2008;133(6):1426-35. doi: 10.1378/chest.07-2784.
21. Kurmann R, Mankad SV, Mankad R. Echocardiography in Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):118. doi: 10.1007/s11886-018-1065-9.
22. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437-47. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.019.

Artigo de Revisão

23. Murtagh G, Laffin LJ, Patel KV, Patel AV, Bonham CA, Yu Z, et al. Improved Detection of Myocardial Damage in Sarcoidosis Using Longitudinal Strain in Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33(9):1344-52. doi: 10.1111/echo.13281.
24. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):26-51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
25. Koishi H, Tsujino I, Ohira H, Yoshinaga K, Otsuka N, Nishimura M. Images in Cardiovascular Medicine: Imaging of Cardiac Sarcoid Lesions Using Fasting Cardiac 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: An Autopsy Case. *Circulation*. 2010;122(5):535-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.952184.
26. Slart RHJA, Claudemans AWJM, Lancellotti P, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, et al. A Joint Procedural Position Statement on Imaging in Cardiac Sarcoidosis: From the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):298-319. doi: 10.1007/s12350-017-1043-4.
27. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of 18F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1341-53. doi: 10.2967/jnumed.117.196287.
28. Osborne MT, Hulten EA, Murthy VL, Skali H, Taqueti VR, Dorbala S, et al. Patient Preparation for Cardiac Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging of Inflammation. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(1):86-99. doi: 10.1007/s12350-016-0502-7.
29. Divakaran S, Stewart GC, Lakdawala NK, Padera RF, Zhou W, Desai AS, et al. Diagnostic Accuracy of Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):1-17. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008975.
30. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic Performance of F-18 FDG PET for Detection of Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):2103-15. doi: 10.1007/s12350-018-01582-y.
31. Glibin GT, Murphy L, Stewart GC, Desai AS, Di Carli MF, Blankstein R, et al. Cardiac Sarcoidosis: When and How to Treat Inflammation. *Card Fail Rev*. 2021;7:1-10. doi: 10.15420/cfr.2021.16.
32. Osborne MT, Hulten EA, Singh A, Waller AH, Bittencourt MS, Stewart GC, et al. Reduction in ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Uptake on Serial Cardiac Positron Emission Tomography is Associated with Improved Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014 Feb;21(1):166-74. doi: 10.1007/s12350-013-9828-6.
33. Muser D, Santangeli P, Castro SA, Liang JJ, Enriquez A, Werner TJ, et al. Prognostic Role of Serial Quantitative Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose Uptake by PET/CT in Patients with Cardiac Sarcoidosis Presenting with Ventricular Tachycardia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1394-404. doi: 10.1007/s00259-018-4001-8.
34. Bekki M, Tahara N, Tahara A, Sugiyama Y, Maeda-Ogata S, Honda A, et al. Localization of Myocardial FDG Uptake for Prognostic Risk Stratification in Corticosteroid-naïve Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(5):2132-44. doi: 10.1007/s12350-021-02684-w.
35. Tuominen H, Haara A, Tikkanen K, Kähönen M, Nikus K, Sipilä K. FDG-PET in Possible Cardiac Sarcoidosis: Right Ventricular Uptake and High Total Cardiac Metabolic Activity Predict Cardiovascular Events. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):199-205. doi: 10.1007/s12350-019-01659-2.
36. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac Positron Emission Tomography Enhances Prognostic Assessments of Patients with Suspected Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):329-36. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.022.
37. Writing group. A Joint Procedural Position Statement on Imaging in Cardiac Sarcoidosis: From the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1073-89. doi: 10.1093/ehjci/jex146.
38. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Evaluation of the Accuracy of Gadolinium-enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1683-90. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.047.
39. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of Myocardial Damage in Patients with Sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120(20):1969-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851352.
40. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, Liu P, Drake W, Kovacic JC, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1878-901. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.042.
41. Yang S, Chen X, Li J, Sun Y, Song J, Wang H, et al. Late Gadolinium Enhancement Characteristics in Giant Cell Myocarditis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2320-7. doi: 10.1002/ehf2.13276.
42. Cain MA, Metz MD, Patel AR, Addetia K, Spencer KT, Sweiss NJ, et al. Cardiac Sarcoidosis Detected by Late Gadolinium Enhancement and Prevalence of Atrial Arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1556-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.434.
43. Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis. *Radiology*. 2017;285(1):63-72. doi: 10.1148/radiol.2017162732.
44. Lehtonen J, Uusitalo V, Pöyhönen P, Mäyränpää MI, Kupari M. Cardiac Sarcoidosis: Phenotypes, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Eur Heart J*. 2023;44(17):1495-510. doi: 10.1093/eurheartj/ehad067.
45. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, Bravo PE, Mullins E, Hulten E, et al. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):1-26. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007030.
46. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, Cole G, Vita T, Parrish S, et al. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1-21. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005001.
47. Kalra R, Malik S, Chen KA, Ogugua F, Athwal PSS, Elton AC, et al. Sex Differences in Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(9):1-21. doi: 10.1161/CIRCEP.121.009966.
48. Shrivastav R, Hajra A, Krishnan S, Bandyopadhyay D, Ranjan P, Fuisz A. Evaluation and Management of Cardiac Sarcoidosis with Advanced Imaging. *Heart Fail Clin*. 2023;19(4):475-89. doi: 10.1016/j.hfc.2023.06.002.

