



## ARTIGO ORIGINAL

# Relação entre eritema nodoso e prognóstico na sarcoidose sistêmica: estudo de coorte retrospectivo

☆, ☆☆



Elif Afacan Yıldırım <sup>a,\*</sup>, Perihan Aladağ Öztürk <sup>a</sup>, Esra Adışen <sup>a</sup>  
e Nurdan Köktürk <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Gazi University, Faculdade de Medicina, Departamento de Dermatologia, Ankara, Turquia

<sup>b</sup> Gazi University, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Pulmonar, Ankara, Turquia

Recebido em 14 de julho de 2021; aceito em 2 de setembro de 2021

## PALAVRAS-CHAVE

Eritema nodoso;  
Prognóstico;  
Sarcoidose

## Resumo

**Fundamentos:** O eritema nodoso (EN) é a manifestação cutânea mais comum na sarcoidose e tem sido frequentemente associado a um bom prognóstico.

**Objetivos:** Comparar as características clínicas e aquelas relacionadas ao tratamento em pacientes com sarcoidose, de acordo com a presença ou não de EN como sintoma de apresentação no momento do diagnóstico.

**Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo unicêntrico de 20 anos. Foram identificados os dois grupos a seguir: um grupo com EN como um dos sintomas de apresentação no momento do diagnóstico da sarcoidose (grupo EN) e o segundo grupo sem EN como um dos sintomas de apresentação no momento do diagnóstico (grupo não-EN). Os dados foram coletados dos prontuários médicos incluindo características clínicas e modalidades de tratamento.

**Resultados:** Foram incluídos 122 pacientes (31 no grupo EN, 91 no grupo não-EN). Os estágios radiológicos da doença pulmonar foram significativamente mais baixos no grupo EN. O envolvimento articular foi mais comum no grupo EN ( $p=0,001$ ), enquanto o envolvimento de outros órgãos ( $p=0,025$ ), especialmente o envolvimento neurológico ( $p=0,036$ ), foi significativamente mais comum no grupo não-EN. No grupo EN, uma porcentagem maior de pacientes foi tratada sem terapia sistêmica (71,0 vs. 54,9%) e a remissão espontânea foi mais frequente (25,0 vs. 14,1%); entretanto, isso não foi estatisticamente significante.

**Limitações do estudo:** Desenho retrospectivo.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.011>

☆ Como citar este artigo: Afacan Yıldırım E, Aladağ Öztürk P, Adışen E, Köktürk N. The relationship between erythema nodosum and prognosis in systemic sarcoidosis: a retrospective cohort study. An Bras Dermatol. 2022;97:606–11.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e no Departamento de Medicina Pulmonar, Faculdade de Medicina, Gazi University, Ankara, Turquia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [eliff.afacan@hotmail.com](mailto:eliff.afacan@hotmail.com) (E. Afacan Yıldırım).

**Conclusões:** O estágio radiológico mais baixo da sarcoidose pulmonar e a menor frequência de envolvimento de diferentes órgãos em pacientes com EN aumentam o valor prognóstico do EN destacado na literatura. Entretanto, não foi possível confirmar por meio deste estudo que os pacientes com EN precisariam de menos terapia sistêmica durante o curso da doença.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

A sarcoidose é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação de granulomas em diferentes órgãos. Foi descrita pela primeira vez em 1877, e desde então grande progresso tem sido feito na elucidação dos aspectos clínicos, imunológicos e patológicos da doença.<sup>1</sup> A etimologia da palavra sarcoide remonta à palavra grega *sarkodes*, que significa “carnudo ou com aspecto de carne”. Em 1899, o dermatologista norueguês Caesar Boeck utilizou o termo sarcoide para definir múltiplos nódulos cutâneos semelhantes a sarcoma.<sup>2,3</sup>

A prevalência de sarcoidose é de 4,7 a 64 em 100.000 indivíduos, e a incidência é de 1 a 35,5 em 100.000 indivíduos/ano, com a maior frequência sendo observada em pessoas do norte da Europa e afro-americanos.<sup>4,5</sup> Na Turquia, a incidência anual estimada de sarcoidose é de 4 em 100.000 pessoas.<sup>6</sup> A doença é um pouco mais comum em mulheres, e a diferença é mais acentuada em afro-americanos, com uma proporção de mulheres para homens de quase 2:1.<sup>7,8</sup> O início da sarcoidose atinge o pico durante a terceira década de vida, e 70% dos pacientes têm entre 25 e 45 anos.<sup>1,5</sup>

O envolvimento cutâneo na sarcoidose varia entre 9 e 37% em diferentes estudos.<sup>1,9–11</sup> Em quase um terço dos casos, lesões cutâneas foram relatadas entre os achados iniciais.<sup>12,13</sup>

As lesões cutâneas na sarcoidose são categorizadas da seguinte maneira: lesões específicas com granulomas não caseosos confirmados na histopatologia e lesões inespecíficas que ocorrem como um processo reacional na ausência de formação de granuloma.<sup>14</sup> As lesões cutâneas específicas incluem pápulas e placas, lúpus pérmio, sarcoidose angioloide, sarcoidose cicatricial, nódulos subcutâneos (sarcoide de Darier-Roussy) e manifestações raras como áreas hipopigmentadas, alopecia, achados ungueais e granulomas sarcoides nas membranas mucosas.<sup>14</sup> A manifestação cutânea inespecífica mais comum é o eritema nodoso (EN), uma paniculite inflamatória reacional presente em até 25% dos pacientes com sarcoidose.<sup>14,15</sup> Por outro lado, embora o próprio EN esteja associado a uma miríade de etiologias, aproximadamente 10 a 22% dos casos estão relacionados à sarcoidose.<sup>16</sup> Estudos iniciais indicam que o EN está associado a um bom prognóstico na sarcoidose.<sup>9,14,17,18</sup>

Neste estudo, os autores analisaram retrospectivamente pacientes com sarcoidose sistêmica. O objetivo do presente estudo é comparar as características demográficas e clínicas, o envolvimento de diferentes órgãos e características relacionadas ao tratamento em pacientes com sarcoidose de acordo com a presença ou não de EN como um sintoma de apresentação no momento do diagnóstico. Assim, o propósito é descobrir se os dados do presente estudo podem aumentar as informações existentes sobre as características

da doença e o prognóstico relacionado ao EN em pacientes com sarcoidose.

## Materiais e método

Os autores do presente estudo retrospectivo de coorte conduziram uma revisão dos prontuários médicos dos pacientes diagnosticados com sarcoidose entre 1994 e 2013 em um centro médico terciário de referência em Ankara, Turquia. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do University Hospital e foi conduzido de acordo com os padrões éticos descritos em uma versão apropriada da Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2018.

O diagnóstico de sarcoidose foi estabelecido por pneumologistas de acordo com os critérios da American Thoracic Society (ATS)<sup>1</sup> e com base nas características clínicas, radiológicas e evidências histopatológicas de granulomas epitelioides não caseosos em qualquer órgão. As possíveis outras causas de granulomatose foram excluídas antes do diagnóstico final. O envolvimento de órgãos foi definido de acordo com o instrumento de avaliação de órgãos da World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases (WASOG).<sup>19</sup>

Nossa amostra de 122 pacientes foi dividida em dois grupos: um grupo com EN como um dos sintomas de apresentação no momento do diagnóstico da sarcoidose (grupo EN) e outro sem EN como um dos sintomas de apresentação no momento do diagnóstico (grupo não-EN).

Em nossa instituição, todas as informações médicas são registradas centralmente pelos médicos em um banco eletrônico de dados. Os prontuários de todos os pacientes foram revisados, incluindo dados demográficos, características clínicas, métodos diagnósticos e modalidades de tratamento. Uma avaliação sistêmica, incluindo envolvimento pulmonar, cutâneo, oftalmológico, articular, neurológico, cardíaco, renal, hepático, gástrico e de linfonodos extratorácicos foi aplicada a todos os pacientes. Os sintomas constitucionais e o envolvimento de órgãos na apresentação foram registrados.

O estadiamento radiográfico para sarcoidose pulmonar do estágio 0 ao estágio 4 foi realizado de acordo com a radiografia posteroanterior de tórax.<sup>1,5</sup> Teste tuberculínico e exames laboratoriais, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e níveis séricos de enzima conversora de angiotensina (ECA) estavam entre os outros parâmetros avaliados.

As análises estatísticas foram realizadas com o software IBM SPSS Statistics, Versão 23.0 (SPSS Inc., Armonk, NY, EUA). Os dados demográficos e as características da doença foram analisados por estatística descritiva. As variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio padrão (DP), e as variáveis categóricas como contagens de frequência e porcentagens. As variáveis categóricas foram

**Tabela 1** Estágio radiológico no momento do diagnóstico em cada grupo

Estágio radiológico	Grupo EN, n (%)	Grupo não-EN, n (%)
Estágio 0 Radiografia de tórax normal	1 (3,2)	1 (1,1)
Estágio 1 Linfadenopatia isolada	19 (61,3)	36 (39,6)
Estágio 2 Infiltração pulmonar com linfadenopatia	10 (32,2)	42 (46,1)
Estágio 3 Infiltração pulmonar sem linfadenopatia	1 (3,2)	11 (12,1)
Estágio 4 Fibrose pulmonar	0 (0,0)	1 (1,1)

$$\chi^2(1) = 6,153 \text{ e } p = 0,013$$

analisadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson. O teste *t* de amostras independentes foi realizado para comparar as médias das variáveis contínuas com distribuição normal, enquanto o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para os dados não paramétricos. O limiar de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

## Resultados

Entre 1994 e 2013, um total de 122 pacientes foram diagnosticados com sarcoidose. Dos 122 pacientes, 31 tinham EN como sintoma de apresentação no momento do diagnóstico e constituíram o grupo EN. Os 91 pacientes restantes, sem EN como sintoma de apresentação, foram incluídos no grupo não-EN.

A predominância do sexo feminino foi observada em ambos os grupos. Um total de 83,9% ( $n=26$ ) dos pacientes do grupo EN e 68,1% ( $n=62$ ) dos pacientes do grupo não-EN eram do sexo feminino. No grupo EN, a idade do paciente no momento do diagnóstico variou de 18 a 61 anos, com média  $\pm$  DP de  $44,4 \pm 12,06$ . No grupo não-EN, a idade dos pacientes variou de 22 a 82 anos, com média  $\pm$  DP de  $47,3 \pm 12,82$ . Entretanto, a diferença na idade de início não foi estatisticamente significativa ( $t = 1,12$ ,  $p = 0,262$ ).

Sarcoidose pulmonar estava presente em todos os pacientes. A radiografia posteroanterior de tórax foi anormal em 98,4% ( $n = 120$ ) dos pacientes ao diagnóstico. Os dois pacientes restantes com radiografia posteroanterior de tórax normal (estágio 0) apresentaram achados anormais no exame de tomografia computadorizada de tórax. Os estágios radiológicos em cada grupo estão resumidos na [tabela 1](#).

Em geral, o estágio pulmonar foi menor no grupo EN e os resultados do teste de qui-quadrado para tendência indicaram uma diferença estatisticamente significativa,  $\chi^2(1) = 6,153$  e  $p = 0,013$ . Em correlação com isso, a tosse, o principal sintoma da sarcoidose pulmonar, foi mais comum no grupo não-EN (61,5 vs. 38,7%,  $p = 0,027$ ).

No grupo não-EN, cinco pacientes apresentavam lesões cutâneas específicas de sarcoidose com evidência histopatológica de granulomas não caseosos – um com lúpus pérmio e quatro com pápulas e placas marrom-avermelhadas. No

**Tabela 2** Características do envolvimento de diferentes órgãos

Envolvimento sistêmico	Grupo EN, n (%)	Grupo não-EN, n (%)	p
Articular	15 (48,4)	16 (17,6)	0,001
Ocular	2 (6,5)	13 (14,3)	NS
Neurológico	0 (0,0)	12 (13,2)	0,036
Linfático extratorácico	1 (3,2)	5 (5,5)	NS
<b>Comprometimento nodular</b>			
Hepático	0 (0,0)	4 (4,4)	NS
Esplênico	0 (0,0)	3 (3,3)	NS
Cardíaco	0 (0,0)	2 (2,2)	NS
Estomacal	0 (0,0)	2 (2,2)	NS
Renal	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Envolvimento de qualquer órgão Outro além do articular	2 (6,5)	23 (25,3)	0,025

NS, não significante; NA, não aplicável.

grupo EN, nenhum dos pacientes apresentou lesões cutâneas específicas da sarcoidose.

As características dos envoltimentos sistêmicos além do pulmonar estão resumidas na [tabela 2](#). Houve diferença estatisticamente significativa em termos de envolvimento articular entre o grupo EN e o grupo não-EN (48,4 vs. 17,6%;  $p = 0,001$ ). Por outro lado, os pacientes do grupo não-EN apresentaram, de modo significativo, maior envolvimento neurológico (13,2 vs. 0,0%;  $p = 0,036$ ). Embora os envoltimentos ocular, hepático, esplênico, cardíaco, gástrico e extratorácico tenham sido mais comuns no grupo não-EN, a diferença não foi estatisticamente significativa quando avaliados separadamente. No entanto, quando esses dois grupos foram comparados de acordo com a presença do envolvimento de qualquer sistema orgânico além do articular, observou-se que houve maior envolvimento de órgãos no grupo não-EN, de maneira significativa (25,3 vs. 6,5%,  $p = 0,025$ ).

Sintomas constitucionais como fadiga, perda ponderal, febre, sudorese noturna também foram questionados. É digno de nota que a fadiga estava presente em 12,9% ( $n = 4$ ) dos pacientes do grupo EN e 22,0% ( $n = 20$ ) no grupo não-EN, com febre em 12,9% ( $n = 4$ ) no grupo EN e 7,7% ( $n = 7$ ) no grupo não-EN, perda ponderal em nenhum dos pacientes do grupo EN e 11,0% ( $n = 10$ ) no grupo não-EN, sudorese noturna em 3,2% ( $n = 1$ ) no grupo EN e 9,9% ( $n = 9$ ) no grupo não-EN. Em termos de sintomas constitucionais, nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa.

Quando o histórico de tabagismo dos pacientes foi avaliado, os seguintes resultados foram obtidos: no grupo EN, 83,9% ( $n = 26$ ) dos pacientes eram não fumantes ao longo da vida, 12,9% ( $n = 4$ ) eram ex-fumantes e 3,2% ( $n = 1$ ) eram fumantes ativos; no grupo não-EN, 70,3% ( $n = 64$ ) eram não fumantes ao longo da vida, 22,0% ( $n = 20$ ) eram ex-fumantes e 7,7% ( $n = 7$ ) eram fumantes ativos.

O nível da enzima conversora de angiotensina (ECA), que é um conhecido marcador de sarcoidose e cujos níveis se correlacionaram com a quantidade de granulomas no

**Tabela 3** Esquemas de tratamento sistêmico preferidos em cada grupo

Tratamento sistêmico	Grupo EN, n (%)	Grupo não-EN, n (%)	p
Nenhum	22 (71,0)	50 (54,9)	0,117
Corticosteroides orais isoladamente	5 (16,1)	34 (37,4)	0,029
Corticosteroides orais + azatioprina	1 (3,2)	4 (4,4)	NS
Corticosteroides orais + pentoxifilina	3 (9,7)	2 (2,2)	NS
Corticosteroides orais + azatioprina + pentoxifilina + infliximabe	0 (0,0)	1 (1,1)	NS

NS, não significante.

corpo como um todo, foi avaliado em 30 pacientes do grupo EN e 70 pacientes do grupo não-EN. A média  $\pm$  DP foi de  $65,4 \pm 61,13$  e  $68,1 \pm 47,55$ , respectivamente, e a diferença não foi estatisticamente significativa. Como marcador de inflamação sistêmica, a VHS também foi medida em 29 pacientes do grupo EN e 81 pacientes do grupo não-EN, com média  $\pm$  DP de  $27,2 \pm 16,21$  e  $28,3 \pm 23,89$ , respectivamente, sem diferença significativa entre eles. O teste tuberculínico foi aplicado em 21 pacientes do grupo EN e 64 pacientes do grupo não-EN, dos quais 42,9 e 51,6%, respectivamente, eram anérgicos.

No grupo EN, 29,0% (n = 9) dos pacientes receberam tratamento sistêmico, enquanto 71,0% (n = 22) não receberam tratamento sistêmico. No grupo não-EN, 45,1% (n = 41) receberam terapia sistêmica e 54,9% (n = 50) não receberam. A porcentagem de pacientes que não recebeu nenhum tratamento sistêmico foi maior no grupo EN; entretanto, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. Os corticosteroides orais foram a opção de tratamento mais frequentemente preferida. Os detalhes dos esquemas de tratamento em cada grupo estão resumidos na [tabela 3](#). É digno de nota que o paciente que recebeu uma combinação de corticosteroides orais, azatioprina, pentoxifilina e infliximabe tinha uma doença agressiva, com envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo fígado, baço, estômago, glândula parótida e também lúpus pérmio, uma lesão cutânea específica da sarcoidose.

Um total de 95 pacientes foi avaliado quanto à remissão espontânea. Destes, 71 pertenciam ao grupo não-EN e 24 ao grupo EN. Remissão espontânea foi observada em 25,0% (n = 6) dos pacientes do grupo EN e em 14,1% (n = 10) do grupo não-EN. Embora a remissão espontânea tenha sido mais frequente no grupo EN, a diferença não foi estatisticamente significativa.

## Discussão

Lesões cutâneas são comuns na sarcoidose; a pele é o segundo órgão mais frequentemente afetado, depois dos pulmões.<sup>20</sup> Achados cutâneos na sarcoidose geralmente se manifestam como sintomas de apresentação inicial e, de fato, um estudo relatou que as lesões cutâneas se desenvolveram antes ou no momento do diagnóstico de sarcoidose sistêmica em 80% dos pacientes.<sup>21</sup> Na amostra do presente estudo, 29,5% dos pacientes apresentavam envolvimento

cutâneo no momento do diagnóstico, com EN em 25,4% e lesões específicas em 4,1%. Esse resultado é consistente com estudos anteriores, que relatam manifestações cutâneas em 25 a 30% dos pacientes com sarcoidose sistêmica.<sup>22,23</sup> Da mesma maneira, em uma coorte de pacientes turcos, Yanardag et al.<sup>12</sup> relataram envolvimento cutâneo como achado inicial em 30% dos pacientes e observaram EN em 20,8%. O predomínio do sexo feminino na presente amostra (83,9% no grupo EN e 68,1% no grupo não-EN) está de acordo com a literatura anterior em relação a diferentes grupos étnicos.<sup>24</sup> Estudos anteriores sugerem baixa prevalência de tabagismo em pacientes com sarcoidose.<sup>25,26</sup> De acordo com um estudo de caso-controle com 706 pacientes, não fumantes ao longo da vida eram mais propensos a desenvolver sarcoidose; a razão de chances foi de 0,65 em fumantes.<sup>27</sup> No presente estudo, a prevalência de tabagismo também foi baixa em ambos os grupos (16,1% no grupo EN e 29,7% no grupo não-EN).

Na sarcoidose, sabe-se que os níveis séricos da ECA estão aumentados em 60% dos pacientes<sup>28</sup> e que se correlacionam com a quantidade de granulomas, pois ela é produzida pelas células epitelioides nos granulomas.<sup>29,30</sup> Entretanto, o nível sérico de ECA não foi associado a um valor preditivo prognóstico na literatura<sup>31</sup> e também não foi observada uma diferença significativa entre os dois grupos no presente estudo.

O EN na sarcoidose é relatado como tendo um significado prognóstico no curso da doença.<sup>9</sup> O EN é caracterizado por nódulos eritemato-violáceos dolorosos nas faces extensoras da parte inferior das pernas e tem sido frequentemente associado a um bom prognóstico em estudos anteriores.<sup>9,14,17,18,20</sup> O estágio radiológico significativo mais baixo da sarcoidose pulmonar em pacientes com EN na população do presente estudo corrobora o valor prognóstico do EN destacado em estudos anteriores, pois a radiografia de tórax mostrando um estágio mais avançado está associada a um pior prognóstico.<sup>32</sup> Quase metade dos pacientes (48,4%) com EN tinha envolvimento articular em nosso estudo, e isso foi significativamente mais comum do que no grupo não-EN (17,6%). Esse achado correlacionou-se com a conhecida coexistência de EN e artralgia/artrite na síndrome de Löfgren, uma apresentação aguda da sarcoidose.<sup>14,33</sup> Ela é caracterizada pela associação de EN com linfadenopatia hilar bilateral, artralgia e febre em pacientes com sarcoidose.<sup>14</sup> Em relação a isso, a febre foi o único sintoma constitucional mais comum no grupo EN na presente amostra,

embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Pacientes com síndrome de Lofgren relataram remissão espontânea em mais de 80% dos casos.<sup>1</sup> Deve-se observar que a existência das três características principais (EN, poliartrite aguda e linfadenopatia hilar bilateral) não é necessária para o diagnóstico da síndrome de Lofgren.<sup>14</sup>

Em relação ao envolvimento de órgãos, o envolvimento neurológico foi significativamente menos comum em pacientes com EN (0,0 vs. 13,2%,  $p=0,036$ ) na presente coorte e, que seja do conhecimento dos autores, isso não foi mencionado anteriormente na literatura. Surpreendentemente, quando o envolvimento de todos os órgãos, exceto o sistema articular, foram comparados entre os dois grupos, houve significativamente mais envolvimento de órgãos no grupo não-EN (25,3 vs. 6,5%,  $p=0,025$ ), e esse resultado pode ser interpretado como indicando que o EN favorece bom prognóstico na sarcoidose. No presente estudo, o percentual de pacientes que recebeu terapia sistêmica foi menor no grupo EN (29,0 vs. 45,1%); entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, embora os autores do presente estudo concordem que o envolvimento de diferentes órgãos seja menos comum em pacientes que tiveram EN como sintoma inicial de apresentação, não foi possível confirmar que esses pacientes precisariam de menos terapia sistêmica durante o curso da doença. Estudos futuros com populações maiores são necessários para investigar melhor essa relação.

## Limitações

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo retrospectivo, com base nos prontuários dos pacientes registrados centralmente. Nosso estudo tem um desenho unicêntrico, com um número limitado de pacientes, portanto, o número de pacientes com certos órgãos afetados foi muito pequeno para realizar a análise estatística. Além disso, como o tempo de seguimento varia entre os pacientes, não foi possível interpretar os resultados finais em cada grupo com sarcoidose sistêmica.

## Conclusão

A sarcoidose é uma doença multiorgânica com manifestações clínicas variadas. Como os achados cutâneos na sarcoidose, especialmente o EN, muitas vezes aparecem como sintomas iniciais, os dermatologistas estão envolvidos no manejo da doença desde o início. O menor estágio radiológico da sarcoidose pulmonar e a menor frequência de envolvimento de diferentes órgãos, particularmente o sistema neurológico, nos pacientes com EN no presente estudo aumentam o valor prognóstico do EN destacado na literatura. Entretanto, não foi possível para os autores do presente estudo confirmar que esses pacientes precisariam de menos terapia sistêmica no curso de sua doença.

## Suporte financeiro

Nenhum.

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento dos setores público, comercial, ou sem fins lucrativos.

## Contribuição dos autores

Elif Afacan: Concepção, desenho, definição de conteúdo intelectual; busca na literatura; obtenção e análise de dados, preparação do manuscrito; edição do manuscrito.

Perihan Aladağ Öztürk: Concepção, obtenção e análise de dados, preparação do manuscrito.

Esra Adışen: Concepção, desenho, definição do conteúdo intelectual, aprovação da versão final do manuscrito.

Nurdan Köktürk: Participação efetiva na orientação da pesquisa do conteúdo intelectual; revisão do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Yusuf Ezel Yıldırım por sua ajuda na condução da análise estatística.

## Referências

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-55.
2. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: A review for the pulmonologist. *Chest.* 2009;136:583-96.
3. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *J Cutan Genitourin Dis.* 1899;17:543-50.
4. Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis: A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:29-32.
5. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155-67.
6. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2009;103:907-12.
7. Baughman RP, Field S, Costabel U, Crystal RG, Culver DA, Drent M, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac. Soc.* 2016;13:1244-52.
8. Judson M, Boan A, Lackland D. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;29:119-27.
9. Mañá J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyrí J, Pujol R. Cutaneous Involvement in Sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol.* 1997;133:882-8.
10. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis, Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med.* 1963;35:67-89.
11. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma O, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med.* 1974;57:847-52.

12. Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, Demirci S, Iscimen A, et al. Diagnosis of cutaneous sarcoidosis; clinical and the prognostic significance of skin lesions. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8:26.
13. Costabel U, Guzman J, Baughman RP. Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. *Clin Dermatol*. 2007;25:303–11.
14. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:699, e1-699.e18.
15. Sams W, Lynch PJ. Principles and practice of dermatology. 2th ed. New York: Churchill Livingstone;; 1996.
16. Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36:685–702.
17. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med*. 1983;52:525–33.
18. Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:442–51.
19. Judson M, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31:19–27.
20. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:689–99.
21. Marcoval J, Mañá J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: Relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:739–44.
22. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, Hernández H, Kostov B, Sisó-Almirall A, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:380–8.
23. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1885–9.
24. Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: Recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:22–35.
25. Valeyre D, Soler P, Clerici C, Pré J, Battesti JP, Georges R, et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: Effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax*. 1988;43:516–24.
26. Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J, Petrie GR, Choo-Kang YF, Prescott RJ, et al. Sarcoidosis: A disorder commoner in non-smokers? *Thorax*. 1986;41:787–91.
27. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1324–30.
28. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Eng J Med*. 2007;357:2153–65.
29. Selroos OB. Biochemical markers in sarcoidosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1986;24:185–216.
30. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: A comprehensive review and update for the dermatologist: Part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:719, e1-719.e1-10.
31. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2003;21:407–13.
32. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:573–81.
33. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999;107:240–5.