

ISABEL ARAGÃO MAIA

**Avaliação da função pulmonar por espirometria
na leishmaniose visceral**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Valdir Sabbaga
Amato

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Maia, Isabel Aragão

Avaliação da função pulmonar por espirometria na leishmaniose visceral / Isabel
Aragão Maia. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Valdir Sabbaga Amato.

Descritores: 1.Leishmania 2.Leishmaniose visceral 3.Espirometria 4.Medidas de
volume pulmonar 5.Pulmão

USP/FM/DBD-221/15

Pelo apoio, horas de discussão, ajuda nos momentos certos, e por acreditar em mim, dedico esse trabalho a você, Manú. Entre as idas e vindas da vida que não se explicam aqui, você se foi poucos dias antes da minha qualificação. O nosso sonho foi concluído com sucesso, saudades.

AGRADECIMENTOS

Primeiro, a Deus, o princípio e o fim. Foi demorado, difícil, porém não foi impossível.

À minha mãe, investidora de todos os meus sonhos, minha fonte de fomento nesse trabalho e por nunca desistir de mim.

Ao Prof. Dr. Frank Bezerra, que, na amizade e confiança, entregou essa pesquisa a mim, me incentivou, me apoiou e me mostrou as possibilidades.

Ao meu amigo Toulouse Leusin, por acreditar, me indicar o caminho e nunca duvidar da minha capacidade.

Ao Prof. Dr. Valdir Amato, que, apesar de nunca ter ouvido falar meu nome, se interessou pelo meu trabalho, e comprou a arriscada missão de ser orientador de uma aluna inexperiente, porém, com vontade de aprender e pesquisar.

A minha segunda mãe, amiga, chefe, companheira, Mary da Fonseca Reis Melo, que embarca em todas as minhas ideias e loucuras.

À Emanuelle Mendonça Maia Almeida e sua mãe, Maria da Salette Mendonça, por me ajudarem com a parte inicial da pesquisa e facilitarem o acesso ao hospital universitário.

À Diretoria de Desenvolvimento Acadêmico do Hospital Universitário Clemente de Faria, nas pessoas do Dr. Cássio André e Cristiane Vieira, pela escuta, autorização e acompanhamento durante a pesquisa na instituição.

Ao Hospital Aroldo Tourinho, que não se opôs à realização do estudo em suas dependências. À Raíssa e ao centro de controle de infecção, pela colaboração e pelo profissionalismo.

As minhas colegas e amigas, Juliana Leite de Oliveira (minha irmã gêmea de mãe diferente), Patrícia e Carla que, na alegria e na “sofrência”, me ajudaram de forma imprescindível, principalmente nas correrias entre Montes Claros e Grão Mogol.

À Roseli, que tanto importunei, tanto precisei, e sempre, sempre mesmo, esteve presente e foi participativa: os alunos e o programa de Doenças infecciosas e parasitárias dependem muito de você. Obrigada por ser sempre gentil e prestativa.

Aos Professores Doutores, Maria Irma Seixas Duarte, Heitor Franco de Andrade Júnior e Antônio Carlos Nicodemo, pela discussão e pelas ideias sugeridas durante o exame de qualificação.

À Eliana David Segantini e à casa das treze mulheres. Às meninas da república que me acolherem em uma cidade diferente, em dois períodos distintos: Mônica Melloni, Maria Cecília, Laís e todas as outras vocês fizeram parte dessa história. Fui muito feliz nos momentos compartilhados com vocês.

Ao Plínio José de Faria, que, apesar de nada entender de Ciências da Saúde, colaborou com incentivo, paciência e bom humor.

A todos os funcionários da enfermagem da infectologia do Hospital Universitário Clemente de Faria e das enfermarias do Hospital Aroldo Tourinho.

A todos os pacientes que disponibilizaram tempo para ouvir, entender e colaborar com o objetivo desse trabalho.

*“Por que eu estaria fora de seus
pensamentos, agora que estou apenas fora
de suas vistas?
Eu não estou longe, apenas estou do
outro lado do caminho”.*
Santo Agostinho

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo geral.....	8
2.2 Objetivos específicos	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 Aspectos gerais	10
3.2 Diagnóstico	13
3.3 Tratamento.....	15
3.4 Critérios de cura.....	16
3.5 Alterações intersticiais pulmonares da Leishmaniose visceral.....	17
3.6 Anatomia do Sistema Respiratório.....	18
3.6.1 Trato respiratório.....	20
3.6.2 Músculos respiratórios	21
3.7 Características elásticas do pulmão	21
3.7.1 Complacência do sistema respiratório	22
3.8 Volumes e capacidades pulmonares	23
3.9 Espirometria.....	25
3.9.1 Precauções dos testes de função pulmonar	27
3.9.2 Critérios de aceitação e reprodutibilidade das curvas.....	28
3.9.3 Distúrbio ventilatório restritivo	28
3.9.4 Distúrbio ventilatório obstrutivo	29
4 MÉTODOS	31
4.1 Casuística	31
4.2 Área	31
4.3 Aspectos éticos.....	32

4.4 Sujeitos de pesquisa	32
4.5 Critérios de inclusão e exclusão	32
4.6 Espirometria	33
4.7 Revisões de prontuário	35
4.8 Análise estatística	35
5 RESULTADOS	38
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONCLUSÃO	57
8 ANEXOS.....	59
8.1 Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética	59
8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	60
8.3 Anexo C – Questionário Respiratório.....	62
8.3 Anexo D – Termo de Concordância da Instituição.....	64
9 REFERÊNCIAS	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATD	<i>American Thoracic Society</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CI	Capacidade Inspiratória
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
DAT	Teste de Aglutinação Direta
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
KDNA	DNA do <i>Cinetoplasto</i>
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
MG	Minas Gerais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Cadeia da Polimerase
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
Rk39	<i>39-Amino-Acid Repeat Recombinant Antigen Leishman</i>
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SES	Secretaria de Estado de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VC	Volume Corrente
VR	Volume Residual
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado do Primeiro Segundo
VRE	Volume de Reserva Expiratório
VRI	Volume de Reserva Inspiratório

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sintomas manifestados na internação	38
Tabela 2	Ocupação	39
Tabela 3	Exames Diagnósticos	39
Tabela 4	Hemograma	40
Tabela 5	Proteínas totais e frações	40
Tabela 6	Bilirrubina.....	40
Tabela 7	Demais exames laboratoriais.....	40
Tabela 8	Função hepática	41
Tabela 9	Lipase e amilase	41
Tabela 10	Dados da espirometria.....	42
Tabela 11	Comparação dos dados laboratoriais entre o grupo normal e restritivo	42
Tabela 12	Comparação grupo normal e restritivo em relação ao delta	44
Tabela 13	Comparação dos valores exame e previsto nos grupos normal e restritivo	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Casos humanos confirmados de leishmaniose visceral, na Gerência Regional de Saúde de Montes Claros – SES/MG, período de 2003 a 2008.....	3
Figura 2	Volumes pulmonares.	25
Figura 3	Curvas fluxo-volume e volume-tempo	26
Figura 4	Curva fluxo-volume e volume-tempo de paciente com leishmaniose visceral.....	51
Figura 5	Complacência e resistência sobre as constantes de tempo.....	53

RESUMO

Maia IA. *Avaliação da função pulmonar por espirometria na leishmaniose visceral* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Das formas clínicas das leishmanioses, a forma clássica da leishmaniose visceral (LV) é a forma mais grave da doença, afetando órgãos como baço, fígado e linfonodos. Como a doença apresenta um comprometimento intersticial secundário à infecção pela *Leishmania*, existe o envolvimento de outros órgãos. No pulmão, o envolvimento se manifesta pela pneumonite intersticial. Essa alteração foi provada por estudo anatomopatológico em hamsteres, cães e homens. Embora as pesquisas pulmonares na doença avaliem as alterações ultraestruturais provocadas pela leishmaniose, não existem estudos que avaliem o impacto dessas sobre a função pulmonar. **Objetivo:** Caracterizar o distúrbio ventilatório em pacientes internado com LV por espirometria. **Métodos:** Foram avaliados transversalmente 20 pacientes com diagnóstico confirmado por *Kalazar detect*, mielograma e/ou sorologia. Os parâmetros medidos foram a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁), índice de Tiffeneau e fluxo expiratório forçado (25-75%). Posteriormente, foram utilizados, na análise estatística, o teste não paramétrico de Mann-Whitney, teste exato de Fisher, não paramétrico de Wilcoxon e o coeficiente de correlação de Speraman. Nível de significância com $p < 0,05$. **Resultados:** A espirometria mostrou-se alterada em 14 pacientes (70%). O padrão de distúrbio ventilatório apresentado foi somente restritivo. Em relação aos dados laboratoriais, os pacientes com hipoalbuminemia apresentaram espirometria alterada. Não foi achada correlação estatisticamente significativa entre tempo de medicação, consumo de tabaco, infecção, sintomas respiratórios, ocupação, tempo de sintomas. **Conclusão:** Os achados da espirometria evidenciaram volumes pulmonares reduzidos, com diminuição da CVF e, em 55% dos pacientes com VEF₁, também diminuído. Neste estudo, demonstrou-se que a alteração da função pulmonar está, provavelmente, relacionada à fibrose pulmonar que ocorre na LV, como descrito.

Descritores: leishmanias; leishmaniose visceral; espirometria; medidas de volume pulmonar; pulmão.

ABSTRACT

Maia IA. *Pulmonary function evaluation by spirometry in visceral leishmaniasis* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

The clinical forms of leishmaniasis, the classic form of visceral leishmaniasis (VL) is the most severe form of the disease, affecting organs such as the spleen, liver and lymph nodes. As the disease presents an interstitial deterioration secondary to the infection by *Leishmania*, there is the involvement of other organs. In the lung, the involvement is manifested by the interstitial pneumonitis. This alteration has been proved by anatomopathological studies in hamsters, dogs and men. Although the researches concerning this lung disease assess the ultrastructural alterations caused by leishmaniasis, there are no studies evaluating the impact of these on lung function. **Objective:** To characterize the ventilatory disorder in patients hospitalized with VL by spirometry. **Methods:** 20 patients were transversely evaluated with diagnosis confirmed by Kalazar Detect, myelogram and / or serology. The measured parameters were the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), Tiffeneau index and forced expiratory flow (25-75%). Thereafter, the non-parametric Mann-Whitney test, Fisher's exact test, non-parametric Wilcoxon and Spearman correlation coefficient were used in the statistical analysis. Significance level of $p < 0.05$. **Results:** The spirometry was altered in 14 patients (70%). The presented ventilatory disorder pattern was only restrictive. Regarding the laboratory data, patients with hypoalbuminemia presented altered spirometry findings. It was not found statistically significant correlation between time of medication, smoking, infections, respiratory symptoms, occupation, time of symptoms. **Conclusion:** The findings of spirometry showed reduced lung volumes, with decreased FVC and in 55% of patients with FEV₁ also decreased. In this study it was shown that the change in lung function is probably related to pulmonary fibrosis that occurs in the VL as described in anatomicopathological studies conducted earlier.

Descriptors: leishmanias; visceral leishmaniasis; spirometry; lung volume measurements; lung.

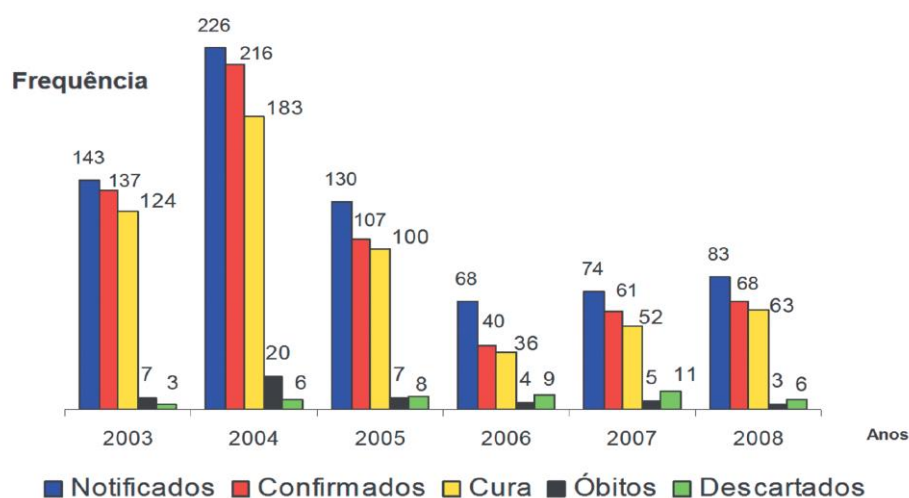
1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são antropozoonoses endêmicas em 88 países, com o total de 350 milhões de pessoas em risco. Cerca de 90% de todos os casos ocorrem em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil (Oliveira *et al.*, 2006). Nas Américas, o Brasil representa o país de maior endemicidade, sendo responsável por em torno de 97% de todos os casos do continente (Duarte, 2000; Pastorino *et al.*, 2002; Desjeux, 2004).

No período de 2003 a 2007, o Brasil registrou 17.304 casos de leishmaniose visceral (LV) distribuídos em 20 Unidades Federadas, com média anual de 3.461 casos e incidência aproximada de 1.89 casos por 100.000 habitantes. Foram registrados 1.283 óbitos por LV nesse período, sendo o estado de Minas Gerais (MG) o com maior número de óbitos do país (Datusus, 2008). O ano de 2004 foi epidêmico, com 692 casos distribuídos em 81 municípios e 75 óbitos. As cidades de Belo Horizonte, Montes Claros, Ribeirão das Neves, Janaúba, Santa Luzia e Paracatu corresponderam a 56% das notificações do estado (Minas Gerais, 2006).

Em Montes Claros, o primeiro caso autóctone foi notificado em 1975. Desde então, houve crescimento no diagnóstico da doença demonstrando que essa se encontra em expansão em todo norte mineiro (Resende *et al.*, 2009). No período de 2001 a 2005, a região do Norte de Minas representou 45% dos casos de LV do estado, sendo 17% dos casos apenas do município de Montes Claros (Figura 1).



FONTE: Resende *et al.*, 2009.

Figura 1 - Casos humanos confirmados de leishmaniose visceral, na Gerência Regional de Saúde de Montes Claros – SES/MG, período de 2003 a 2008

A leishmaniose apresenta, basicamente, duas formas clínicas, a cutânea e visceral. No Brasil, a LV é causada por um protozoário pertencente à ordem *Kinetoplastidea*, família *Trypanosomatidae* e gênero *Leishmania*. Esse protozoário apresenta a forma promastigota que se desenvolve no trato alimentar de um hospedeiro invertebrado e a forma amastigota que se localiza e se multiplica no interior de células do sistema mononuclear fagocitário de um hospedeiro vertebrado (Feitosa *et al.*, 2000).

O principal agente etiológico é a *L. infantum chagasi*, transmitida naturalmente pela picada de insetos do gênero *Lutzomya*. A espécie *Lutzomya longipalpis* é o principal vetor da doença no país (Missawa *et al.*, 2011). Essa espécie é uma das espécies que melhor se adapta ao convívio com o homem e animais domésticos. A rápida adaptação desse vetor ao peridomicílio nas áreas rurais e, até mesmo, nos bairros periféricos dos grandes centros urbanos ocorre em virtude da modificação progressiva da vegetação primitiva do local. Além disso, o ambiente domiciliar dotado de matéria orgânica em decomposição ou lixo acumulado oferece condições para o vetor fazer seus criadouros (Rêbello *et al.*, 1999).

Sendo a LV uma doença negligenciada, alguns fatores sociais são determinantes para a sua ocorrência em área urbana: migração e consequente ocupação urbana desorganizada, dano ambiental, condições precárias ou inexistentes de saneamento básico e habitação, entre outros. A falta de medidas de controle sobre essas variáveis favorece o aparecimento da doença nas cidades, uma vez que o programa nacional de controle da LV baseia sua estratégia na detecção e no tratamento de casos humanos, e no controle dos reservatórios domésticos e de vetores. Para que a moléstia não se torne mais um problema do cotidiano urbano brasileiro, medidas de controle de determinantes sociais com influência no aparecimento da LV também deveriam ser priorizadas e consideradas (Werneck, 2010).

A forma clássica da LV é a apresentação mais grave da doença, afeta vísceras, como fígado, baço, linfonodos. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, pode cursar para o óbito em até 90% dos casos. Como a doença apresenta um comprometimento intersticial secundário à infecção pela própria *Leishmania*, temos o envolvimento de outros órgãos, tais como os rins, pulmões, intestinos, sem estar sujeito o encontro de parasitas nesses. O envolvimento pulmonar se expressa pela pneumonite intersticial. As pneumonias intersticiais constituem um grupo de doenças pulmonares de causa desconhecida, decorrentes de lesão do parênquima pulmonar, em graus variáveis de inflamação e fibrose (Duarte *et al.*, 1989; Badaró, Duarte, 2005; SBPT, 2012).

O primeiro trabalho a descrever essa alteração como manifestação do calazar foi um estudo em cinco casos humanos. Três desses casos despertaram a atenção devido ao processo de pneumonite intersticial evidenciado (Raso, Siqueira, 1964). Posteriormente, os aspectos histopatológicos e ultraestruturais da pneumonite intersticial foram estudados em um modelo experimental de leishmaniose visceral. Em todos os grupos do estudo, houve a presença de pneumonite intersticial no septo alveolar, variando a intensidade de uma área para outra no pulmão e de animal para animal dentro de cada grupo (Duarte, Corbett, 1984).

Também foi descrito o envolvimento pulmonar na leishmaniose visceral canina (LVC) em 41 casos de cães naturalmente infectados. Pneumonite intersticial foi encontrada em 80,5% dos animais. Material antigênico de partículas e/ou amastigotas foi encontrado no septo alveolar sempre que o quadro de pneumonite intersticial estava presente, relacionando, assim, as alterações septais à manifestação da doença (Duarte *et al.*, 1986).

Três anos depois, foi exposto um estudo de 13 casos humanos com LV. Todos os 10 casos de pneumonite tiveram método imunoenzimático (PAP) positivo na área de espessamento septal. Isso enfatizou a importância da presença de material antigênico no desenvolvimento da pneumonite intersticial. Pode-se, assim, perceber semelhanças entre as mudanças histopatológicas pulmonares entre cães, hamsteres e homens. Pneumonite intersticial é vista como a representação pulmonar de um processo intersticial da LV (Duarte *et al.*, 1989).

Essas alterações histopatológicas e estruturais evidenciadas no pulmão acometido por LV, provavelmente, levam a alterações funcionais ao sistema respiratório. Uma das formas de mensurar o tipo e o grau de distúrbio ventilatório manifestado nesse processo patológico seria com a avaliação da função pulmonar, que pode ser feita por espirometria.

A espirometria realiza a medida dos volumes pulmonares (quantidade de ar inspirada e expirada, e fluxos respiratórios), sendo particularmente útil a análise da manobra expiratória forçada. Tem indicação para diagnóstico, quantificação de distúrbio (medida objetiva das anormalidades funcionais pulmonares), investigação de sintomas, acompanhamento da evolução e avaliação da resposta terapêutica, da incapacidade e das avaliações pré-operatórias (Silva *et al.*, 2005).

A avaliação dos volumes pulmonares oferece informações de forma indireta sobre a resistência elástica (distensão do sistema respiratório, parênquima pulmonar e parede torácica) e sobre a força muscular, constituindo-se em uma forma aplicada das relações volume-pressão. A determinação indireta da elasticidade é, também, importante, porque a

retração elástica contribui para a pressão motriz necessária ao estabelecimento de fluxos expiratórios forçados (Barreto, 2002).

O distúrbio ventilatório clássico das doenças que cursam com fibrose é o restritivo. É a alteração rotineiramente encontrada nas doenças pulmonares intersticiais. Nessa alteração ventilatória, a perda do volume pulmonar é devido a processos que interferem com a ação de fole dos pulmões ou da parede torácica. O volume pulmonar reduzido talvez tenha como causa mais comum a alteração do próprio tecido pulmonar que segue com fibrose ou infiltra tecidos. Uma doença restritiva tem como característica mecânica: baixa complacência pulmonar e aumento do trabalho elástico do sistema respiratório. Nestas condições, temos a presença de maior tensão superficial na parede dos alvéolos, fazendo com que apresentem uma disposição ao colapamento. Assim, temos a entrada de uma pequena quantidade de ar nos alvéolos, havendo uma diminuição da ventilação. Para que tenhamos a mesma entrada de ar que em uma situação normal, é necessário o emprego de uma força maior junto à musculatura inspiratória (SBPT, 2012).

Considerando que o comportamento mecânico do pulmão é baseado em suas propriedades elásticas e em seu volume, a mensuração dos volumes pulmonares oferece informações que podem ser essenciais para a caracterização do estado fisiopatológico decorrente de anormalidades dos processos pulmonar-ventilatórios. Desta forma, com a determinação da função pulmonar em pacientes com LV, temos uma ampliação de conhecimentos a respeito das alterações pulmonares encontradas na doença, permitindo uma correlação com os dados obtidos previamente em outras pesquisas, favorecendo, assim, a descrição funcional da doença intersticial provocada pela leishmaniose.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Caracterizar o distúrbio ventilatório em pacientes internados com leishmaniose visceral por meio de espirometria.

2.2 Objetivos específicos

Correlacionar o resultado do exame de função pulmonar aos:

- a) Dados laboratoriais;
- b) Tempo de sintomas até internação;
- c) Tipo de exame diagnóstico;
- d) Histórico ocupacional;
- e) Consumo de tabaco;
- f) Tempo de medicação;
- g) Uso de antibioticoterapia;
- h) Sintomas respiratórios.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos Gerais

A leishmaniose é uma doença provocada por um protozoário patogênico, da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, e complexo *donovani*. Três espécies estão envolvidas com a infecção dependendo da região geográfica em que manifesta a doença: *L. donovani* (Índia, Leste da África), *L. infantum* (áreas mediterrâneas) e *L. chagasi* (América do Sul). No Brasil, o agente etiológico é *L. chagasi*, espécie considerada semelhante a *L. infantum*, e devido à discussão entre autores, sugere-se dizer que o agente deveria ser chamado de *L. infantum chagasi* (Gontijo, Melo, 2004; Lukes *et al.*, 2007).

As *Leishmanias* são parasitas intracelulares obrigatórios, que se reproduzem dentro do sistema fagocítico mononuclear de mamíferos susceptíveis. O ciclo de vida da *Leishmania* tem duas formas distintas: a forma amastigota (em geral, formas arredondadas, sem flagelo exteriorizado, multiplica-se exclusivamente dentro dos vacúolos de macrófagos de mamíferos por divisão simples) e a forma promastigota (formato losangular, adelgada, com longo flagelo na extremidade, bastante móvel, presente no trato digestivo de vetores invertebrados) (Badaró, Duarte, 2005). A transmissão para humanos ocorre a partir da picada de dípteros dos gêneros *Lutzomia* e *Phlebotomum* (Pocai *et al.*, 1998). No Brasil, o principal vetor é o *Lutzomia longipalpis* em praticamente todas as áreas de sua ocorrência. São insetos pequenos, de coloração amarelada ou cor palha, suas asas em repouso permanecem eretas e semiabertas (São Paulo, 2006).

A atividade dos insetos é crepuscular e noturna. A infecção ao vetor ocorre pela ingestão, durante o repasto sanguíneo, de formas amastigotas existentes no interior de macrófagos presentes na derme do hospedeiro infectado. No tubo digestivo do vetor, transformam-se em promastigotas e,

dentro de três a quatro dias após o repasto contaminante, as fêmeas se tornam infectantes. Quando realizam novo repasto sanguíneo, as formas promastigotas são inoculadas no novo hospedeiro e fagocitadas pelos macrófagos, e, no seu interior, retornam à forma amastigota e se multiplicam até rompê-los. Assim, temos a disseminação hematogênica para tecidos ricos em células do sistema fagocítico mononuclear: medula óssea, baço, fígado e linfonodos (Theodos *et al.*, 1991).

Os reservatórios mais importantes são os cães, raposas e os marsupiais. O cão é considerado como principal reservatório parasitário peridoméstico (Falqueto *et al.*, 2009). Os canídeos apresentam intenso parasitismo cutâneo, o que permite fácil infecção do mosquito e, por isso, são os mais importantes elos na manutenção da cadeia epidemiológica. As leishmanioses se caracterizam pela diversidade e complexidade das várias espécies conhecidas, em que a manifestação dos sintomas e sinais clínicos está relacionada à espécie de *Leishmania* adquirida (Herwaldt, 1999). Existem três formas clínicas da doença: leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral.

A leishmaniose visceral humana apresenta amplo aspecto de manifestações clínicas, desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas, até o quadro clássico, que se caracteriza por febre irregular de longa duração, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e trombocitopenia (Mantovani *et al.*, 2005). Na medula, causa destruição trazida por hipoplasia medular e consequente pancitopenia periférica. No baço, é observada esplenomegalia exuberante devido à congestão dos sinusoides e hiperplasia do sistema retículo endotelial. No fígado, temos hepatomegalia com hipertrofia e hiperplasia difusa das células de Kupffer, normalmente com preservação da histoarquitetura dos lóbulos hepáticos (Badaró, Duarte, 2005). O período de incubação da doença é bastante variável, em torno de 10 dias a 24 meses, com média entre dois a seis meses e, geralmente, apresentando evolução insidiosa (Andrade *et al.*, 1990).

A leishmaniose pode também apresentar recidiva (recorrência seis a 12 meses após tratamento aparentemente de sucesso) ou reativação tardia (recrudescência) de infecção subliniar ou previamente tratada. A reativação pode ser espontânea, mas, frequentemente, é provocada por uma baixa da imunidade celular pelo uso de corticosteroide ou terapia citotóxica, tratamento antirrejeição em receptores de transplantes ou em quadro de AIDS avançado (Badaró *et al.*, 1986).

Na forma clássica da doença, em geral, a evolução é prolongada. A sintomatologia inicial é insidiosa e inespecífica, com febre, diarreia, adinamia, prostração, mal-estar geral, tosse seca, palidez, emagrecimento progressivo e esplenomegalia discreta (Desjeux, 1996). A desnutrição tem sido descrita como fator de risco para aquisição da LV, especialmente em crianças de áreas endêmicas (Maciel *et al.*, 2008). A febre não possui características especiais, podendo ser intermitente ou contínua. Sangramento é incomum no início, porém, podem ocorrer manifestações hemorrágicas (Piscopo, Mallia, 2007).

À medida que a doença evolui, os sintomas são determinantes, caracterizando o período de infecção da doença. Ocorre aumento do volume abdominal, mialgia, febre, palidez, emagrecimento. Hepatoesplenomegalia é vista em praticamente todos os casos, sendo a esplenomegalia mais significativa que a hepatomegalia (Carvalho, 2005; Oliveira *et al.*, 2006, Cavalcante, 2007).

Conhecida como endemia rural na década de 80, o padrão epidemiológico da leishmaniose no Brasil tem sofrido alterações. A doença passou a ser endêmica e epidêmica em várias grandes cidades do país. Algumas razões são apontadas como causas que favorecem esse novo perfil: razões demográficas (migração), ambientais e/ou sanitárias (ocupação desordenada com saneamento precário, beneficiando à adaptação do vetor ao ambiente peridomicílio). Porém, alguns autores questionam que esses aspectos não seriam suficientes para explicar a urbanização da doença. Outros fatores podem estar relacionados, como: mudanças no grau de antropofilia do vetor, contribuição da transmissão humano para humano,

aumento da virulência do parasito, desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Esses aspectos também não foram suficientemente explorados para serem considerados determinantes para o quadro. Uma alternativa a ser pensada é que a transmissão no ambiente urbano é heterogêneo, mas com condições básicas que permitem traçar cenários de transmissão, mostrando maior ou menor semelhança com o padrão epidemiológico rural (Werneck, 2008).

3.2 Diagnóstico

O diagnóstico clínico baseia-se nos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes associados à história de residência em área endêmica. Porém, o quadro clínico pode ser confundido com outras doenças, tais como: malária, toxoplasmose, brucelose, esquistossomose e outras. Assim, é essencial a existência de métodos sensíveis e específicos para o diagnóstico da LV (OMS, 2010).

De acordo com o Ministério da Saúde, a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deve preencher, no mínimo, um dos seguintes critérios: encontro do parasito no exame parasitológico direto, reação de imunofluorescência indireta (RIFI) reativa ou teste rápido positivo (Brasil, 2011). O diagnóstico laboratorial específico consiste, basicamente, em três grupos de exames: parasitológico, imunológico/sorológico e molecular.

As *Leishmanias* podem ser encontradas no interior de células fagocitárias fixas ou livres, sendo reconhecidas por sua morfologia de amastigotas. Elas devem ser distinguidas das formas amastigotas de *T. cruzi* e os trofozoítas de *Toxoplasma*. O material pode ser colhido de vários órgãos (Costa *et al.*, 2007). As formas amastigotas podem ser visualizadas por meio do exame direto após coloração (*Giemsa* ou *Leishman*) de tecidos do baço, medula óssea, fígado e linfonodos (Davies *et al.*, 2003). A sensibilidade dessa técnica varia de 93 a 99% para o exame do aspirado do baço, 76 a 91% do aspirado esplênico, 53 a 86% do aspirado da medula

óssea e 52 a 69% para o aspirado de linfonodos (Babiker *et al.*, 2007; OMS, 2010).

No Brasil, a punção aspirativa considerada padrão de referência para o diagnóstico da doença é a da medula óssea (Brasil, 2006a). É um método invasivo, requer profissional treinado e infraestrutura laboratorial para sua realização. Recomenda-se a punção na crista ilíaca para adultos e crianças de qualquer idade, por ser menos dolorosa e mais segura que as outras punções (Brasil, 2011). As técnicas parasitológicas são altamente específicas, mas sua sensibilidade varia dependendo do tipo de tecido e da distribuição do parasito nesses (Enoe *et al.*, 2000).

As técnicas sorológicas mais usadas são a RIFI e os ensaios imunoenzimáticos (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay* – ELISA, imunocromatográficos). A RIFI apresenta sensibilidade de 87 a 100% e especificidade de 77 a 100%, é menos sensível que o ELISA e o método sorológico mais usado no Brasil. O teste de aglutinação direta (DAT) é simples e de baixo custo, com sensibilidade e especificidade entre 70 a 100% (Pedras *et al.*, 2008). Testes imunocromatográficos são de fácil execução e interpretação, não necessitam de estrutura laboratorial e são promissores no diagnóstico rápido em regiões endêmicas. A sensibilidade e a especificidade do teste em diversos estudos têm sido acima de 98% (Bern *et al.*, 2000).

Antígenos recombinantes, como o *39-amino-acid repeat recombinant antigen leishman* (rk39), tem sido empregados em testes rápidos imunocromatográficos. O teste rk39 Elisa exibiu sensibilidade de 93 a 100% e especificidade de 97 a 98% (Chappius *et al.*, 2007). O teste requer pequena quantidade de sangue periférico, e o acréscimo do antígeno rk26 amplia a sensibilidade do teste e faz desse uma opção viável para o diagnóstico da LV (Nakatani *et al.*, 2001).

Os ensaios baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) constituem a principal abordagem molecular de pesquisadores e profissionais de saúde (Srivastava *et al.*, 2011). Esta técnica também vem sendo utilizada para diagnóstico da LV, com diferentes objetivos, incluindo o

diagnóstico da infecção, da doença, e o controle da cura (Viana *et al.*, 2008). A seleção dos genes-alvo da PCR é uma etapa crítica, pois pode influenciar tanto na sensibilidade quanto na especificidade da técnica. Entre os alvos de amplificação do DNA, um dos mais usados é o DNA do *Cinetoplasto* (KDNA), estrutura que contém uma região com grande homologia entre as espécies de *Leishmania spp.* (Fisa *et al.*, 2008).

A técnica requer infraestrutura laboratorial e profissional treinado para sua realização. É um método não invasivo, completa o diagnóstico parasitológico e sorológico. Tem se mostrado útil na quantificação da carga parasitária em diferentes amostras biológicas, fato que permite o monitoramento da progressão da doença e avaliação da terapia leishmanicida (Reithinger, Dujardin, 2007). A técnica do PCR possibilita a amplificação do DNA do parasito presente em diferentes amostras biológicas, tais como sangue periférico, soro e aspirado. Quando utilizado sangue periférico, a sensibilidade varia de 91 a 100% e especificidade entre 87 a 100% (Maurya *et al.*, 2005). A sensibilidade do aspirado de medula óssea varia entre 83 a 100% (Cruz *et al.*, 2006).

3.3 Tratamento

Apesar da grande prevalência da doença, poucos avanços foram obtidos no tratamento das leishmanioses. Todos os medicamentos utilizados são tóxicos e podem apresentar eventos adversos. Os antimoniais pentavalentes (Glucantime® e Pentostan®) são as drogas de escolha para o tratamento da leishmaniose visceral. Nem sempre são efetivos, usados em esquema prolongado e com alta cardiotoxicidade. Os efeitos colaterais que podem se manifestar são artralgias, mialgias, inapetência, náuseas e vômito, epigastria, pirose, dor no local da aplicação, febre, arritmia cardíaca grave, hepato/nefrotoxicidade e pancreatite. Durante o tratamento com essas drogas, é recomendado monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica, realização de eletrocardiograma de controle, e a medicação

é contraindicada em pacientes insuficientes renais, submetidos a transplante renal e em gestantes (Brasil, 2006a).

Como única opção para o tratamento de gestantes, temos a anfotericina B que, além disso, está indicada como segunda opção para os pacientes com contraindicações ou que tenham manifestado toxicidade ao uso dos antimoniais. É considerada droga de primeira escolha em pacientes com classificação de gravidade (idade inferior a seis meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, comorbidades). Existem duas apresentações desse medicamento: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. Essa última apresenta menor toxicidade, porém, custo elevado. Sendo assim, sua utilização é específica à falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato, transplantados renais ou insuficientes renais e imunodeprimidos, como Aids (Brasil, 2006a).

3.4 Critérios de cura

É a clínica do paciente que indica a cura da doença. À medida que avançam os dias de tratamento medicamento, ocorre regressão dos sinais e sintomas manifestados na leishmaniose. O desaparecimento da febre acontece por volta do segundo ao quinto dia, e o volume do baço e do fígado nas primeiras semanas. Em relação aos parâmetros hematológicos, que manifestam alterações significativas no curso da doença, melhoram a partir da segunda semana. As proteínas séricas podem levar vários meses para sua regularização, já que a melhora ocorre de forma lenta. Em relação ao apetite, melhora do estado geral e peso, a melhora é visível desde o início do tratamento. O paciente tratado deve ser acompanhado durante 12 meses. Ao final desse período, estando estável, é considerado clinicamente curado (Brasil, 2006a).

3.5 Alterações intersticiais pulmonares da Leishmaniose visceral

A LV se caracteriza pelo comprometimento do sistema retículo endotelial. Em reação ao parasitismo, esse apresenta hipertrofia e hiperplasia. Além disso, o interstício de diferentes órgãos também participa de maneira importante no processo, com alterações de suas estruturas celulares, fibrilares, da matriz extracelular, além do infiltrado inflamatório e reatividade vascular (Badaró, Duarte, 2005).

A pneumonite intersticial é vista como a representação pulmonar de um processo intersticial da LV. A pneumonite foi relatada em autópsia de paciente com a doença. Nos achados microscópicos, foi possível verificar difusa infiltração por células plasmáticas, com proliferação e intumescimento das células endoteliais dos capilares septais e das células histiocitárias pulmonares, com presença de alguns macrófagos contendo *Leishmanias* no citoplasma (Andrade, 1959).

Macroscopicamente, os pulmões estão aumentados de volume e congestos. Os septos interalveolares estão espessados, devido ao infiltrado inflamatório constituído, principalmente de linfócitos, macrófagos e plasmócitos. As células intersticiais estão aumentadas de tamanho devido à presença de vacúolos de gordura, existindo, também, discreto edema, com congestão dos capilares septais. As *Leishmanias* são visualizadas em somente 30% dos casos, no entanto, a imuno-histoquímica revela farta deposição de material antigênico do parasito no interstício septal e no citoplasma de macrófagos (Raso, Siqueira, 1964).

Em modelo experimental de LV, foram estudados os aspectos histopatológicos e ultraestruturais da pneumonite intersticial. Em todos os grupos do estudo, houve a presença de pneumonite no septo alveolar, variando a intensidade de uma área para outra no pulmão e de animal para animal dentro de cada grupo. Todos os animais infectados desenvolveram o quadro. Foram identificadas três fases do processo, sendo caracterizadas como exsudativo, celular e fibrótico, envolvendo, principalmente, o septo interalveolar (Duarte, Cobertt, 1984).

Na LVC, também houve a caracterização da pneumonite intersticial como envolvimento pulmonar da doença. O processo foi classificado como celular, celular/fibrótico e fibrótico, sendo essas fases consideradas como parte de um mesmo processo. Material antigênico de partículas e/ou amastigotas foi encontrado no septo alveolar sempre que o quadro de pneumonite intersticial estava presente, relacionando as alterações septais à manifestação da doença (Duarte *et al.*, 1986).

Nos casos humanos de LV, a pneumonite intersticial com células mononucleares foi encontrada em 76,8% dos casos e focos de fibrose septal, em 53,8%. Todos os casos que manifestaram pneumonite tiveram método imunoenzimático positivo na área de espessamento septal, reforçando a importância de material antigênico no desenvolvimento do processo (Duarte *et al.*, 1989).

Radiologicamente, as alterações pulmonares intersticiais na LV foram caracterizadas por avaliação de tórax por meio de tomografia computadorizada. As alterações relacionadas à LV foram as opacidades do tipo reticular, comprometendo bainha peribroncovascular, septos inter e intralobulares. As imagens foram compatíveis com as lesões histopatológicas de pneumonia intersticial observadas na LV (Costa, Cerri, 1999).

Em estudo avaliando a resposta imune em necropsia de pacientes com LV, a pneumonite intersticial foi destacada como um processo inflamatório com padrão Th2, o que aumenta a chance de infecção bacteriana secundária, e é consistente com o acometimento de outros órgãos (Tuon *et al.*, 2009).

3.6 Anatomia do sistema respiratório

O tórax é formado pela caixa torácica, pelas vértebras torácicas e pelo esterno; e é constituído pelo mediastino e pelas cavidades pleurais direita e esquerda. O mediastino, localizado centralmente, contém a traqueia, o

esôfago, o coração e os grandes vasos do sistema circulatório, como também divide o tórax verticalmente em cavidade pleural direita e esquerda. Já as cavidades pleurais contêm os pulmões (Moore, 1994). A estrutura óssea da caixa torácica protege os órgãos vitais no seu interior, e, juntamente com os músculos, auxilia no aumento e na diminuição do volume torácico, fazendo com que seja gerado um gradiente de pressão que permite a entrada e saída de ar dos pulmões (Scalan *et al.*, 2000).

Os pulmões são dois órgãos cônicos localizados nas cavidades pleurais, separados pelo mediastino. O peso do pulmão de um adulto é cerca de 800 gramas e possui seu volume constituído de 90% de ar e 10% de tecido. O pulmão esquerdo apresenta-se mais estreito que o direito devido à localização protraída do coração e do mediastino, e o pulmão direito é menor que o esquerdo devido à elevação do hemidiafragma direito pelo fígado (Moore, 1994; Bethlen, 2000).

O interior da parede torácica e a superfície dos pulmões são revestidos por uma membrana serosa disposta na forma de um saco invaginado, denominada pleura. A pleura é dividida em pleura visceral e pleura parietal. A primeira recobre e é unida à superfície pulmonar, chegando até os brônquios e vasos hilares, e também reveste as fissuras entre os lobos, sendo que os septos entre os lobos contêm veias e vasos linfáticos. O restante da membrana reveste parte da superfície interna da parede torácica, recobrindo porção do diafragma e órgãos que ocupam a parte média do tórax (Bethlen, 2000). As pleuras parietal e visceral são separadas por um espaço denominado cavidade pleural, cujo interior é preenchido por uma película líquida serosa, chamada de líquido pleural. O líquido pleural permite o deslizamento entre as pleuras e faz com que as forças da parede torácica sejam transmitidas aos pulmões (Scalan *et al.*, 2000).

3.6.1 Trato respiratório

O trato respiratório é formado por uma porção condutora, que conduz ar até o interior dos pulmões e por uma porção respiratória, região de trocas gasosas entre o ar e o sangue. A parte condutora compõe-se da cavidade nasal, faringe, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais. Na porção condutora, o ar é aquecido e umidificado devido à presença de uma rica vascularização e glândulas secretoras de muco. O batimento ciliar das células que revestem o trato respiratório desta região promove a remoção de muco, retendo partículas inaladas que se encontravam em suspensão (Bethlen, 2000).

Os bronquíolos respiratórios têm a função de conduzir ar e também permitir o intercâmbio gasoso através de seus sacos alveolares, representando a zona transicional, situada entre a zona de condução e a zona de intercâmbio gasoso. O intercâmbio gasoso ocorre na unidade respiratória terminal que possui os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e, por fim, os alvéolos. Entre o alvéolo e o sangue, existe a membrana alvéolo-capilar, que contém uma densa rede capilar (Bethlen, 2000; Scalan *et al.*, 2000).

Os alvéolos possuem, em sua estrutura, dois tipos principais de células. Os pneumócitos tipo I são células achatadas e finas de revestimento, a comunicação entre elas é denominada de poros de Kohn, os quais permitem a comunicação entre alvéolos adjacentes. Já os pneumócitos tipo II são responsáveis pela produção de surfactante, substância responsável por diminuir a tensão superficial do líquido alveolar. Nos alvéolos, são encontrados os macrófagos alveolares, que representam as células fagocíticas responsáveis pela eliminação de micro-organismos estranhos que os invadem (Silva, 2001).

3.6.2 Músculos respiratórios

Os músculos respiratórios são músculos estriados esqueléticos, com alta resistência à fadiga, fluxo sanguíneo elevado, grande capacidade oxidativa e densidade capilar. Contribuem para o movimento de entrada e saída de ar dos pulmões, sendo divididos em músculos respiratórios principais (diafragma e intercostais) e acessórios (escalenos, os esternocleidomastoideos, os peitorais maiores e os abdominais) (Zin, Rocco, 1999; Scalan *et al.*, 2000).

A contração dos músculos respiratórios depende de impulsos nervosos gerados nos centros respiratórios, localizados no tronco cerebral. O ritmo respiratório é controlado de forma automática pelo centro respiratório, e por estímulos como: alterações químicas do sangue e/ou do líquido cefalorraquidiano (Bethlen, 2000).

3.7 Características elásticas do pulmão

A pressão transpulmonar trata-se da diferença de pressão entre a pressão dos alvéolos e a pressão nas superfícies externas dos pulmões, e fornece uma medida das forças elásticas dos pulmões, as quais tendem a produzir colapso pulmonar durante a respiração (Guyton, Hall, 2006). Os gradientes de pressão da inspiração são gerados pela distensão dos pulmões, os quais possuem propriedades elásticas. Esta distensão, no entanto, deve superar forças de oposição à insuflação. Tais forças compreendem as forças elásticas, que envolvem os tecidos pulmonares e torácicos, junto com a tensão superficial dos alvéolos; e as forças de atrito, que incluem a resistência das vias aéreas e a resistência viscosa tecidual (Scalan *et al.*, 2000).

A resistência tecidual é dada pelo movimento dos tecidos durante a respiração. Esses tecidos incluem os pulmões, a caixa torácica, o diafragma e os órgãos abdominais. Esta resistência corresponde a 20% da resistência

total a insuflação pulmonar. A resistência das vias aéreas consiste na resistência ao movimento gasoso dentro das vias aéreas e representa 80% da resistência total a ventilação (Zin, Rocco, 1999).

O diâmetro das vias aéreas interfere na resistência dessas. Durante a inspiração, a distensão pulmonar e o aumento do gradiente de pressão transpulmonar aumentam o calibre das vias aéreas, reduzindo a resistência e favorecendo o influxo de ar nos pulmões. À medida que o volume pulmonar diminui, o calibre das vias aéreas diminui e a resistência aumenta (Guyton, Hall, 2006).

3.7.1 Complacência do Sistema Respiratório

Os tecidos dos pulmões e do tórax constituem-se de fibras elásticas, cartilagens, células epiteliais e endoteliais, glândulas, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos que possuem propriedades elásticas, de forma que, quanto maior a força de contração dos músculos inspiratórios, maior o volume inspirado. Quando a força de contração cessa, os tecidos voltam para a posição inicial. Essa capacidade de distensão e retorno à posição inicial dos tecidos corresponde à complacência do sistema respiratório, e, quanto mais distensível o tecido, maior a complacência; quanto menos distensível, mais rígido (Zin, Rocco, 1999).

A complacência pulmonar consiste no grau de expansão dos pulmões que ocorre a cada unidade de aumento de pressão transpulmonar. Esta complacência é fornecida pelas forças elásticas dos pulmões, que compreendem as forças elásticas do próprio tecido pulmonar, determinadas por fibras elásticas e colágenas entrelaçadas no parênquima pulmonar e as forças causadas pela tensão superficial do líquido que reveste as paredes internas dos alvéolos (Guyton, Hall, 2006). A complacência pulmonar é expressa pela relação volume/pressão. As variações de volume são maiores do que as variações de pressão, então, a complacência é, basicamente, volume dependente. Assim, todos os fatores que podem alterar o volume

pulmonar interferem, também, na complacência pulmonar. Complacência pulmonar elevada refere-se a um pulmão prontamente distensível. A baixa complacência de um pulmão, ou um pulmão rígido, define o pulmão que não é facilmente distensível (Saraiva, 1996).

Por sua elasticidade, na inspiração, a caixa torácica promove aumento dos diâmetros torácicos vertical, anteroposterior e lateral, e, com isto, faz com que os pulmões sejam inflados. Na expiração, os diâmetros torácicos diminuem, o gradiente de pressão transmural também reduz e o gradiente de pressão boca-alvéolo se inverte. Então, o fluxo passa a ser no sentido alvéolo-boca (Scalan *et al.*, 2000).

No início da inspiração, a tendência da parede torácica de se expandir facilita a expansão dos pulmões. Quando o volume pulmonar se aproxima de 70% do máximo, a parede torácica atinge seu nível normal de complacência, e, acima deste volume, há resistência a uma maior expansão. Durante a expiração, a força elástica armazenada nos pulmões distendidos permite a desinsuflação passiva (Scalan *et al.*, 2000; Guyton, Hall, 2006).

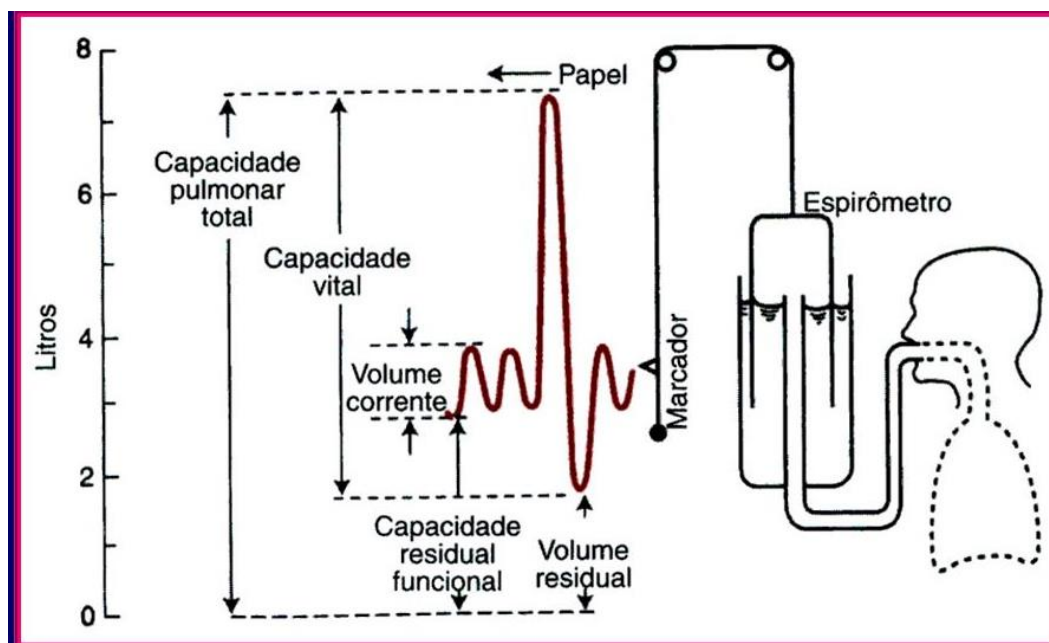
3.8 Volumes e capacidades pulmonares

Todos os volumes pulmonares são subdivisões da capacidade pulmonar total (CPT), o volume total de ar que pode ser contido no pulmão após uma inspiração máxima corresponde a cerca de 5800 ml. Uma capacidade é composta de dois ou mais volumes, e tanto volumes como capacidades são quantificadas em litros. Para avaliar a ventilação, consideram-se os seguintes volumes pulmonares: volume corrente (VC), volume de reserva inspiratório (VRI), volume de reserva expiratório (VRE) e o volume residual (VR).

- O VC é o volume de ar inspirado ou expirado em cada respiração normal, em torno de 500 ml em um adulto médio, do sexo masculino;

- O VRI é o volume extra de ar que pode ser inspirado, além do volume corrente normal, durante a inspiração máxima forçada, volume adicional de ar em torno de 3 litros. O VRE é a quantidade de ar que ainda pode ser expirada, por uma expiração máxima forçada, após o final da expiração do volume corrente. Este volume é cerca de 1.100 ml;
- VR é o volume de ar que permanece nos pulmões após uma expiração forçada, em média, 1.200 ml. Representa o ar que não pode ser removido dos pulmões, mesmo por meio de uma expiração forçada.

As principais capacidades pulmonares são: capacidade inspiratória (CI), quantidade de ar que pode ser inspirado, quando a inspiração começa ao nível expiratório normal e distende os pulmões ao máximo, é a soma do VC e o VRI. Capacidade residual funcional (CRF) é a quantidade de ar que permanece nos pulmões ao final de uma expiração normal, corresponde à soma do VRE com o VR. Capacidade vital (CV) é a quantidade máxima de ar que um indivíduo pode expelir dos pulmões após uma inspiração máxima, seguida de uma expiração máxima, é a soma do VRI e VRE, e a CPT. Os volumes e as capacidades pulmonares são cerca de 20 a 25% menores no sexo masculino e são maiores nos indivíduos de maior porte e nos atletas (West, 2002).



FONTE: West, 2002.

Figura 2 - Volumes pulmonares

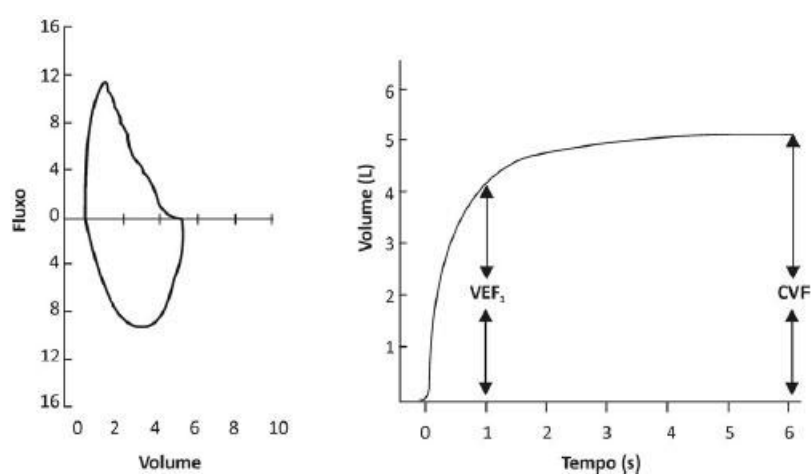
3.9 Espirometria

Proveniente do Latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida, espirometria, é um exame que mede o volume de ar que o indivíduo inspira ou expira em função do tempo. É uma manobra esforço-dependente que necessita de certos cuidados e de certas condições básicas, como a compreensão e colaboração do paciente, equipamentos devidamente calibrados e aferidos, emprego de técnicas padronizadas e aplicadas por pessoal especialmente treinado. Auxilia na prevenção, no diagnóstico, na quantificação e no acompanhamento das doenças respiratórias, e os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada (ATS, 1995).

Os aparelhos utilizados são os espirômetros, que podem ser de dois tipos: os que medem volume (selo d'água, pistão e fole) e os que medem fluxo de gás (pneumotacógrafos ou pneumotacômetros, termístores, turbinômetros e ultrassônicos). Podem, ainda, ser abertos, quando o paciente inspira fora do sistema, antes de se iniciar o teste, e fechados, quando a manobra é realizada totalmente dentro do circuito do aparelho

(Rodrigues *et al.*, 2002). Todos os espirômetros devem seguir os padrões de qualidade aprovados pela *American Thoracic Society (ATS)* ou pela *British Thoracic Society (BTS)*.

Os fluxos e os volumes expirados e inspirados são apresentados em dois formatos: gráficos de fluxo-volume e volume-tempo. Ambos são úteis para controle de qualidade; o primeiro para avaliar a magnitude do esforço no início da manobra e o segundo para mostrar o término da manobra, duração do esforço e verificação do platô (Pereira, 2002).



FONTE: Pereira, 2002.

Figura 3 - Curvas fluxo-volume e volume-tempo

Com a espirometria, é possível a determinação da capacidade vital CV, capacidade inspiratória (CI), volume de reserva inspiratório (VRI), volume de reserva expiratório (VRE), CVF, e os volumes e fluxos dela originados. A capacidade pulmonar total e o volume residual não podem ser medidos pela espirometria. A complexidade desse exame se deve, especialmente, a três fatores: determinação do valor previsto, multiplicidade de parâmetros avaliados e determinação do tipo de distúrbio. Entretanto, com apenas três parâmetros – capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁) e relação VEF₁/CVF (índice de Tiffeneau) - consegue-se um resultado satisfatório (Dias, 1990).

A avaliação dos volumes pulmonares oferece informações de forma indireta sobre a resistência elástica (distensão do sistema respiratório, parênquima pulmonar e parede torácica) e sobre a força muscular,

constituindo-se em uma forma aplicada das relações volume-pressão. A determinação indireta da elasticidade é, também, importante porque a retração elástica contribui para a pressão motriz necessária ao estabelecimento de fluxos expiratórios forçados (Barreto, 2002).

3.9.1 Precauções dos testes de função pulmonar

A medida da função pulmonar deve ser realizada para confirmar ou esclarecer hipóteses diagnósticas, e acompanhar a evolução e determinação do envolvimento do sistema respiratório em certas doenças pulmonares. Constituem um importante instrumento para a avaliação da resposta à terapêutica, ao risco de desenvolver doença pulmonar, à exposição a agentes nocivos e às reações adversas às drogas com toxicidade pulmonar conhecida. Podem monitorizar o prognóstico e o estado de saúde, antes de se iniciarem programas de atividade física, além de avaliarem o risco de procedimentos cirúrgicos. Outra aplicação está na utilização em saúde pública, nas pesquisas epidemiológicas e clínicas, e na derivação de equações de referência (Pereira; Rodrigues *et al.*, 2002; Miller *et al.*, 2005).

As contraindicações para a realização dos testes de função pulmonar incluem hemoptise de causa desconhecida, pneumotórax, instabilidade cardiocirculatória, crise hipertensiva, angina ou infarto do miocárdio recente, tromboembolismo pulmonar, aneurismas cerebral, torácico ou abdominal, cirurgia ocular recente, descolamento da retina, náusea ou vômitos, cirurgia torácica ou abdominal recentes, e qualquer outra situação que limite a adequada técnica do exame, como, por exemplo, a diminuição do nível do sensorio (Rodrigues *et al.*, 2002).

Para realização do exame, alguns cuidados devem ser tomados: suspensão de broncodilatadores de ação curta por 4 horas e broncodilatadores de ação longa por 12 horas antes do exame, evitar café e chá nas últimas seis horas por efeito broncodilatador dessas bebidas, proibir consumo de cigarro duas horas antes do exame (devido a aumento à

resistência do fluxo aéreo), álcool não deve ser ingerido nas últimas quatro horas que antecedem o exame e refeições volumosas devem ser evitadas uma hora antes dos testes (Pereira, 2002).

3.9.2 Critérios de aceitação e reprodutibilidade das curvas

O início da manobra deve ser abrupto e sem hesitação. O volume retroextrapolado deve ser calculado e, se maior que 5% da CVF ou 150 ml, torna a manobra inaceitável. O pico de fluxo expiratório (PFE) deve estar dentro de 10% ou 0,500L do maior PFE obtido entre as manobras prévias. A duração da expiração forçada deve ser, no mínimo, de 6 segundos, a menos que um platô evidente seja observado na curva volume-tempo. Em crianças, adultos jovens e em portadores de fibrose pulmonar, o esvaziamento pode ser inferior a esse tempo e é aceitável. Em pacientes com doenças obstrutivas, o tempo de manobra pode ser superior a 10 segundos e não desqualifica a curva (Pereira, 2002).

O número de tentativas não deve ultrapassar oito manobras. Dessas, devemos ter três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis. Os critérios de reprodutibilidade são: dois maiores valores de VEF₁ e CVF diferindo menos de 150ml, conforme recomenda o consenso da ATS. Esses critérios devem ser aplicados após obtenção de manobras aceitáveis serem selecionadas (Pereira, 2002). Os principais distúrbios ventilatórios são restritivo e obstrutivo.

3.9.3 Distúrbio ventilatório restritivo

A perda de volume pulmonar pode ocorrer quando o parênquima pulmonar é deslocado (tumores, derrames pleurais) ou removido (ressecção). Talvez a causa mais comum seja a alteração do próprio tecido pulmonar que ocorre em doenças que causam fibrose ou infiltram os tecidos.

Afecções que afetam a parede torácica ou os músculos respiratórios também resultam em restrição. Esse distúrbio é classificado por redução da capacidade pulmonar total. Temos a CV e a CVF reduzidas na presença de relação VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}/CFV$ normais ou elevados. O achado de fluxos supranormais com demais dados espirométricos na faixa de referência deve levantar a suspeita de doença intersticial na presença de dispneia (Barreto, 2002).

3.9.4 Distúrbio ventilatório obstrutivo

Obstrução nas vias aéreas é qualquer processo que interfere com o fluxo aéreo para dentro ou para fora dos pulmões. O local pode estar nas grandes vias aéreas ou nas pequenas. Obstrução de grandes vias aéreas é quando temos o fluxo aéreo reduzido por redução de calibre nas vias aéreas superiores, traqueia e brônquios principais. Quando temos nas pequenas vias aéreas, a limitação do fluxo ocorre nas vias aéreas com menos de 2mm de diâmetro. Distúrbio ventilatório obstrutivo pode ser definido como redução desproporcional dos fluxos máximo com respeito à capacidade vital forçada que pode ser eliminado (Barreto, 2002). É identificado na presença:

- VEF_1/CVF e VEF_1 reduzidos. Esses dois parâmetros reduzidos em suspeita de obstrução são considerados padrão-ouro para esse distúrbio;
- Redução da razão VEF_1/CVF em sintomáticos respiratórios, mesmo com VEF_1 normal. Pacientes assintomáticos, com grandes valores de CVF ou de grande estatura, podem ter essa razão diminuída, sendo considerada uma variante fisiológica (Pereira, 2002).

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Este estudo transversal avaliou a função pulmonar por espirometria em 20 pacientes com diagnóstico confirmado de LV, selecionados no Hospital Universitário Clemente Faria da Universidade de Montes Claros (Unimontes) e do Hospital Aroldo Tourinho, na cidade de Montes Claros, de abril de 2013 a setembro de 2014.

4.2 Área

O município de Montes Claros localiza-se no Norte do estado de Minas Gerais, na bacia do Alto Médio São Francisco, região inserida no Polígono da seca. Apresenta área de 4.135 km², correspondendo a 0,6% da superfície do estado. Latitude sul: 16°43'41", longitude oeste: 43°52'54", altitude de 638 metros.

A população em 2014 foi estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 390.212 habitantes. Com taxa de urbanização na ordem de 90% e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,770, estando acima da média estadual e nacional do mesmo ano (2013).

O clima é quente e seco, do tipo tropical semiárido. A estação seca é prolongada (aproximadamente, cinco meses por ano), a temperatura média anual é de 24,2°C. A precipitação média anual é de 1.060 mm, e a vegetação é a transição de cerrado para caatinga.

4.3 Aspectos éticos

Todos os pacientes avaliados estavam em tratamento nas instituições, sendo realizada busca ativa semanalmente de casos novos. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob Protocolo nº 081/12 (Anexo A). Todos os pacientes deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a realização da espirometria (Anexo B). Nele, foram incluídas as devidas explicações e orientações acerca do procedimento, utilizando-se linguagem adequada à compreensão dos pacientes e de seus acompanhantes.

4.4 Sujeitos de pesquisa

Pacientes internados com diagnóstico confirmado de LV por meio de mielograma, e sendo utilizado quando o resultado for mielograma negativo, o teste de imunofluorescência indireta e/ou teste rápido de imunocromatografia – *Kalazar Detect* (o *Kalazar Detect* é rotina do serviço de infectologia dos hospitais, sendo utilizado em conjunto com o mielograma ou sorologia para confirmação de diagnóstico). No período da pesquisa, estiveram internados 62 pacientes com diagnóstico confirmado, desses, 25 pacientes preenchiem os critérios de inclusão da pesquisa. Vinte concordaram em participar do estudo e os outros recusaram a participação.

4.5 Critérios de Inclusão e Exclusão

Todos os pacientes com diagnóstico confirmado de LV, idade superior a 16 anos e com adesão de forma voluntária à pesquisa mediante leitura e concordância por um parente ou responsável ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram selecionados para fazer parte do estudo.

Foram considerados critérios de exclusão da pesquisa: paciente com diagnóstico de LV associado à coinfeção por HIV, pacientes com contraindicação à realização da espirometria, infecção bacteriana em atividade, com foco pulmonar, comprovadamente:

- Clinicamente: aumento ou necessidade de oferta de oxigênio, dispneia, taquipneia, febre, ausculta pulmonar com roncosp ou estertores, alteração do nível de consciência, início ou piora da tosse, surgimento de secreção purulenta ou mudanças nas características da secreção;
- Laboratorialmente: alteração do leucograma;
- Imagem: radiografia de tórax com imagem de consolidação pulmonar.

4.6 Espirometria

Uma vez por semana, foi feita uma busca ativa de pacientes internados nos dois hospitais. Uma vez encontrado paciente com critério de inclusão, esse era abordado sobre a pesquisa e verificado o seu interesse em participação dessa. Após assinatura do TCLE pelo o paciente e outra pessoa responsável por esse, ou, na falta desse, de alguém no setor que seja testemunha que não houve pressão ou qualquer forma de obrigatoriedade de participação, iniciavam as orientações para o exame. Antes de iniciar as manobras, o paciente era medido e pesado. Respondia, também, a um questionário respiratório sugerido pelo II Consenso de espirometria (Pereira, 2002). Era utilizada a seringa de 3L para calibração do aparelho e todos os exames são realizados com filtro antibacteriano e cliques nasal.

O indivíduo devia repousar 5 a 10 minutos antes do teste. Durante o exame, o paciente devia estar na posição sentada e a cabeça deve ser mantida em posição neutra e, mais ou menos, fixa. A inspiração até a CPT antes da expiração forçada não devia ser muito rápida e a pausa pós-

inspiratória não devia exceder 3 segundos. A duração da manobra de expiração forçada deveria ser de, no mínimo, 6 segundos, a menos que um platô evidente fosse observado na curva volume-tempo. O número de tentativas foi de 3 a 8 manobras e se encerrou quando foram obtidas 3 curvas aceitáveis e 2 reprodutíveis.

Para aceitação final do exame, os seguintes critérios de reprodutibilidade foram preenchidos: os dois maiores valores de VEF₁ e CVF diferindo menos de 0,15L. Os critérios de reprodutibilidade foram aplicados apenas após a obtenção de manobras aceitáveis (inspiração máxima antes do teste, início satisfatório da expiração, evidência de esforço máximo, volume retroextrapolado menor que 5% da CVF ou 150 ml, ausência de artefatos). As equações utilizadas foram as indicadas pelo II Consenso de espirometria, baseado em previstos para a população brasileira.

O espirômetro que foi utilizado na pesquisa é o Micro quark – *Based Spirometer*®, da marca Cosmed (Itália). Os parâmetros de precisão e acurácia podem ser verificados a cada exame, conforme as regras descritas no II Consenso Brasileiro de Espirometria (Pereira, 2002) e *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society* (Miller *et al.*, 2005). Eficácia de espaço morto de 20ml, precisão de 2% ou 20 ml/s. A turbina fluxômetra assegura máxima precisão por meio da larga margem de fluxos (até 20 l/s), com um fluxo de baixa resistência (menos de 0.7 cmH₂O/L/s por 12 L/s). O Micro Quark tem um sensor de temperatura, de fábrica, para corrigir, automaticamente, os resultados para BTPS.

Os parâmetros que foram medidos são: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), o índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) e FEF_{25-75%}.

- Capacidade vital forçada (CVF): volume expirado com esforço máximo e o mais rapidamente possível, a partir de uma inspiração máxima. Durante sua realização, são medidos FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%} e o FEF_{25%-75%}.

- Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1): volume em litros eliminado no 1º segundo da CVF.
- Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF): relação entre o VEF1 e a CVF.
- FEF 25-75%: representa o fluxo médio expiratório forçado. Depende da força de retração elástica dos pulmões, da permeabilidade das pequenas vias aéreas e pouca da força muscular.

4.7 Revisões de prontuário

Após a realização das espirometrias, procedeu-se a revisão dos prontuários para obtenção de dados pertinentes à pesquisa. Foram registrados: sexo, idade, ocupação, localidade dos participantes. Dados relacionados a tempo de sintomas, à presença, e à classificação da esplenomegalia e hepatomegalia exames realizados para o diagnóstico de LV e tempo de medicação, hemotransfusão e terapia antibiótica. Foram coletados, também, dados laboratoriais: hemograma, proteínas totais e frações, bilirrubina, sódio, potássio, magnésio, creatinina, função hepática, lipase e amilase.

4.8 Análise estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e quartis. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas (n) e relativas (%). Para a comparação dos dois grupos em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada. Para se testar a homogeneidade entre as proporções, foi utilizado o teste exato de

Fisher. Para comparação de duas amostras pareadas, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon e o coeficiente de correlação de Spearman para verificar a relação de duas variáveis em uma função monótona. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Participaram da pesquisa 20 pacientes, sendo 17 do sexo masculino e 03 do sexo feminino, com idade média de 35 anos (± 14), variando de 15 a 71 anos. A maioria dos pacientes morava em zona urbana (55%), sendo: em Montes Claros, 06/20 (30%), e, em outras cidades ao redor de Montes Claros, 05/20 (25%), e em zona rural 09/20 (45%). Todos os pacientes apresentavam esplenomegalia e hepatomegalia foi confirmada em 18/20 (90%). A média da hepatometria foi de 3,81 cm do rebordo costal, com mínimo de 2cm e máximo de 6cm do rebordo costal. Os sintomas manifestados pelos pacientes na internação estão na Tabela 1.

Tabela 1 – Sintomas manifestados na internação

Variável	N	%
Febre	20	100%
Emagrecimento	19	95%
Fraqueza	18	90%
Tosse	9	45%
Palidez	6	30%
Icterícia	5	25%
Edema	4	25%
Fenômenos hemorrágicos	1	5%

O tempo de manifestação de sintomas até a internação teve média de $90,50 \pm 64,30$ dias, com mínimo de 15 e máximo de 240 dias. Os pacientes estavam em tratamento medicamento para leishmaniose visceral, com média de 6,30 dias. O tempo máximo de uso de medicação no dia do exame foi de 13 dias e um paciente foi avaliado sem uso de medicação. Em relação à hemotransfusão, 10/20 pacientes (50%) realizaram esse procedimento. A média de uso foi de $600\text{ml} \pm 346,41$ de concentrado de hemácia, com mínimo de 300 ml e máximo de 1500 ml. Quanto à antibioticoterapia, 03/20

pacientes (15%) realizaram a terapia durante a internação. Todos os pacientes apresentavam exame HIV 1 e 2 não reagente. Quanto à ocupação, além dos dois pacientes que se declaram carvoeiros, outros dois pacientes relataram histórico ocupacional em carvoaria, com tempo médio de 7,5 anos de trabalho no local. Dados quanto à ocupação estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Ocupação

Ocupação	N	%
Produtor rural	07	35%
Desempregado	02	10%
Estudante	02	10%
Doméstica	02	10%
Carvoeiro	02	10%
Do lar	01	5%
Eletricista	01	5%
Funcionário Público	01	5%
Caminhoneiro	01	5%
Ajudante de pedreiro	01	5%
	20	100

Para realização do diagnóstico, pode-se observar, no hospital Aroldo Tourinho, o uso do Kalazar Detect e sorologia, enquanto, no hospital universitário Clemente de Faria, utilizava-se, além desses dois métodos, o mielograma. Os dados quanto à utilização dos exames diagnósticos nos pacientes participantes da pesquisa estão na Tabela 3.

Tabela 3 – Exames diagnósticos

Exame	n	%	Positivo	Negativo
Kalazar detect	14	70%	13	01
Mielograma	13	65%	12	01
Sorologia	07	35%	07	-

Na maioria dos pacientes (70%), a medicação de escolha foi o antimonial pentavalente 14/20. A anfotericina B lipossomal foi utilizada em

dois pacientes (10%) e a desoxicolato também em dois pacientes (10%). Um paciente iniciou o tratamento com a anfotericina B desoxicolato e, posteriormente, a medicação foi trocada para a forma lipossomal (5%) e, em outro paciente, foi realizada uma dose única de anfotericina B lipossomal e esquema mantido com antimonial pentavalente (5%). Em relação aos exames laboratoriais, os dados seguem nas tabelas abaixo (Tabelas 4 a 9).

Tabela 4 – Hemograma

n = 20	Média	DP	Mínimo	Máximo
Hemácias (mm ³)	3,3 x 10 ⁶	0,73	2,0 x 10 ⁶	4,2 x 10 ⁶
Hemoglobina (g/dL)	8,40	1,62	5,70	10,90
Hematócrito (%)	26,05	4,85	16,60	32,00
Leucócitos (mm ³)	2550	1198,16	610	4720
Plaquetas (mm ³)	131.050	79.578,81	39.000	408.000

Tabela 5 – Proteínas totais e frações

N = 17	Média	DP	Mínimo	Máximo
Total (g/dL)	7,85	2,11	5,10	14,60
Albumina (g/dL)	2,99	0,51	1,80	3,70
Globulina (g/dL)	4,86	1,95	2,80	11,40
Relação A/G	0,67	0,18	0,28	0,93

Tabela 6 – Bilirrubina

n = 14	Média	DP	Mínimo	Máximo
Total (mg/dL)	1,20	0,96	0,33	3,69
Direta (mg/dL)	0,45	0,49	0,13	2,07
Indireta(mg/dL)	0,74	0,89	0,10	3,53

Tabela 7 – Demais exames laboratoriais

Variável	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
Sódio (mEq/L)	16	133,81	3,85	128	140
Potássio (mEq/L)	19	4,13	0,82	2,80	5,80
Creatinina (mg/dl)	20	0,90	0,20	0,60	1,30
Magnésio (mg/dL)	15	1,86	0,23	1,45	2,30

Tabela 8 - Função hepática

Variável	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
TGO (u/L)	20	123,20	107,06	18	895,00
TPG (u/L)	20	57,55	39,22	10	144,00
Gama-GT (u/L)	15	123,93	107,72	11	335,00

Tabela 9 – Lipase e amilase

n = 15	Média	DP	Mínimo	Máximo
Lipase u/L	94,31	107,99	11,00	374,00
Amilase u/L	93,53	55,52	30,00	245,00

Três pacientes apresentaram comorbidades, sendo elas: hipertensão (dois casos), quadro agudo de gastrite associada *H. pylori*, diabetes mellitus (dois casos). No que diz respeito aos sintomas respiratórios, nove pacientes (40%) apresentavam essa queixa, sendo cinco casos (25%) de tosse com pigarro e três casos (15%) de tosse seca. Houve somente um relato de dispneia. Quanto ao consumo de cigarro, 11/20 tinha histórico de tabagismo (55%), sendo que fumantes ativos eram somente três (15%). A média do tempo de fumo foi de 12,05 anos, com mínimo de 0,5 e máximo de 54 anos. A quantidade média de cigarro/dia foi de 12,85, com mínimo de dois e máximo de 25.

No que diz respeito às imagens radiológicas, 07/20 pacientes apresentaram alterações (35%), sendo as opacidades nodulares e reticulares as alterações mais manifestadas 04/07 (57%). O Índice de Massa Corpórea (IMC) teve valor médio de 21,74 Kg/m², valor mínimo de 16,66 Kg/m² e máximo de 35,50 Kg/m². A espirometria mostrou-se alterada em 14/20 pacientes (70%). O padrão de distúrbio ventilatório apresentado foi somente restritivo. A restrição foi leve em 09/20 (45%) e moderada em 05/20 (25%). Os valores das variáveis espirométricas estão na Tabela 10.

Tabela 10 - Dados da espirometria

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo
CFV exame	3,56	1,15	1,45	5,86
CFV previsto	4,59	0,84	3,26	6,17
VEF ₁ exame	3,17	1,01	1,45	5,32
VEF ₁ previsto	3,84	0,75	2,82	5,15
FEF _{25-75%} exame	4,57	1,71	1,84	8,29
FEF _{25-75%} previsto	4,76	1,59	2,72	7,92
Tiffeneau exame	92,95	6,44	81,80	99,90
Tiffeneau previsto	82,79	2,65	76,60	87,67

Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos pacientes com espirometria normal (grupo normal) em relação aos pacientes com espirometria alterada (grupo restritivo), quando analisado o tempo de sintomas até a internação e o resultado do exame. O teste estatístico realizado foi o Teste não paramétrico de Mann-Whitney, com valor de $p < 0,05$. O mesmo teste foi realizado para comparar os dados laboratoriais entre os dois grupos. A única variável laboratorial com diferença entre os grupos estatisticamente foi o valor da albumina. O grupo restritivo apresenta valor significativamente menor em comparação ao grupo normal (Tabela 11).

Tabela 11 – Comparação dos dados laboratoriais entre o grupo normal e restritivo

Variável	Espirometria	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P
Hemácias	Normal	6	3591667	391531	2990000	4050000	0,458
	Restritivo	14	3220000	818310	2010000	4270000	
Hemoglobina	Normal	6	9,28	1,20	7,70	10,90	0,137
	Restritivo	14	8,02	1,66	5,70	10,30	
Hematócrito	Normal	6	28,53	3,27	23,60	32,00	0,173
	Restritivo	14	24,98	5,12	16,60	31,80	
Leucócitos	Normal	6	2478	1123	1420	4350	0,869
	Restritivo	14	2581	1269	610	4720	
Plaquetas	Normal	6	130500	46410	39000	163000	0,161
	Restritivo	14	131286	91799	70000	408000	

continua

Variável	Espirometria	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	conclusão
							P
Proteína Total	Normal	5	9,30	3,05	7,20	14,60	0,205
	Restritivo	12	7,25	1,32	5,10	9,60	
Proteína - Albumina	Normal	5	3,55	0,10	3,50	3,60	0,015
	Restritivo	12	2,83	0,52	1,80	3,40	
Proteína - Globulina	Normal	5	5,92	3,13	3,80	11,40	0,398
	Restritivo	12	4,43	1,10	2,80	6,70	
Proteína - Relação A/G	Normal	5	0,67	0,24	0,28	0,89	0,673
	Restritivo	12	0,66	0,16	0,37	0,93	
Bilirrubina Total	Normal	5	1,29	1,35	0,50	3,69	0,641
	Restritivo	9	1,15	0,76	0,33	2,80	
Bilirrubina Direta	Normal	5	0,25	0,14	0,14	0,49	0,161
	Restritivo	9	0,56	0,59	0,13	2,07	
Bilirrubina Indireta	Normal	5	1,10	1,38	0,30	3,53	0,423
	Restritivo	9	0,54	0,47	0,10	1,68	
Sódio	Normal	6	136,17	3,19	132,00	140,00	0,072
	Restritivo	10	132,40	3,63	128,00	140,00	
Potássio	Normal	6	4,45	0,76	3,70	5,80	0,186
	Restritivo	13	3,98	0,83	2,80	5,40	
Creatinina	Normal	6	0,88	0,20	0,60	1,10	0,967
	Restritivo	14	0,91	0,20	0,60	1,30	
TGO	Normal	6	48,67	37,33	19,00	120,00	0,187
	Restritivo	14	155,14	229,25	18,00	895,00	
TGP	Normal	6	46,00	44,65	10,00	124,00	0,284
	Restritivo	14	62,50	37,32	12,00	144,00	
Gama-GT	Normal	5	81,00	82,54	11,00	201,00	0,221
	Restritivo	10	145,40	116,13	18,00	335,00	
Lipase	Normal	5	75,32	9,60	64,00	85,00	0,178
	Restritivo	10	103,80	133,42	11,00	374,00	
Amilase	Normal	5	98,60	46,00	33,00	162,00	0,500
	Restritivo	10	91,00	61,92	30,00	245,00	
Magnésio	Normal	5	1,73	0,20	1,45	2,00	0,115
	Restritivo	10	1,93	0,23	1,70	2,30	

Valor de p <0,05

Quando comparadas as variáveis da espirometria ao exame diagnóstico (mielograma positivo/negativo), ao consumo de tabaco (fumante/não fumante), ao processo infeccioso de foco não pulmonar (presente/ausente) e ao histórico ocupacional (carvoaria ou não) pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, em nenhuma dessas comparações, houve diferença estatística significativa.

Também não foi encontrada correlação significativa entre o tempo de medicação no dia do exame com as variáveis da espirometria. Para essa análise, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Analisando isoladamente somente os pacientes com mielograma positivo (n=12), os pacientes com histórico de tabaco (n=11), uso de terapia antibiótica (n=6), presença de sintomas respiratórios/tosse (n=8) e os com histórico ocupacional de carvoaria, com o resultado da espirometria (normal/restritivo), não houve diferença estatística significativa (Teste exato de Fisher).

Quando comparados os grupos normal e restritivo em relação ao delta% [(valor do exame – valor previsto)/valor previsto*100] pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, pode-se observar que o grupo restritivo apresenta valor significativamente menor do que o grupo normal nas variáveis capacidade vital forçada (CVF) e volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF₁).

Tabela 12 - Comparação grupo normal e restritivo em relação ao delta

Variável	Espirometria	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P
CVF	Normal	6	1,16	7,56	-7,07	15,02	0,001
	Restrito	14	-33,38	11,68	-55,52	-20,63	
VEF ₁	Normal	6	7,54	12,88	-10,20	26,60	0,001
	Restrito	14	-28,15	14,79	-50,11	-6,92	
FEF ₂₅₋₇₅	Normal	6	22,76	41,77	-28,16	79,52	0,239
	Restrito	14	-6,99	35,34	-64,27	52,67	
VEF ₁ /CVF	Normal	6	10,88	5,24	4,48	16,49	0,547
	Restrito	14	12,84	7,45	0,79	23,95	

Valor de p<0,05

Pelo teste não paramétrico de Wilcoxon, foi analisado o valor do exame com o valor previsto em cada um dos grupos. No grupo normal, a única alteração com valor significativo foi o VEF₁. O valor do exame nessa variável foi maior do que o valor previsto. No grupo restritivo, nas quatro variáveis pesquisadas no exame, três apresentaram diferença significativa: CVF e VEF₁ tiveram valor do exame menor do que o valor previsto e VEF₁/CVF, o valor do exame é maior do que o valor previsto (Tabela 13).

Tabela 13 – Comparação dos valores exame e previsto nos grupos normal e restritivo

Espirometria	Variável	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	p
Normal	CVF exame	6	4,79	0,82	3,83	5,86	0,917
	CVF previsto	6	4,78	1,01	3,33	6,06	
	VEF ₁ exame	6	4,24	0,63	3,57	5,32	0,249
	VEF ₁ previsto	6	4,01	0,86	2,82	5,10	
	FEF ₂₅₋₇₅ exame	6	5,65	0,73	4,44	6,51	0,249
	FEF _{25-75%} previsto	6	5,10	1,95	2,93	7,92	
	VEF ₁ /CVF exame	6	93,25	4,49	86,20	98,95	0,028
	VEF ₁ /CVF previsto	6	84,12	1,81	81,90	85,80	
Restritivo	CVF exame	14	3,03	0,82	1,45	4,33	0,001
	CVF previsto	14	4,51	0,79	3,26	6,17	
	VEF ₁ exame	14	2,72	0,76	1,45	3,84	0,001
	VEF ₁ previsto	14	3,77	0,73	2,84	5,15	
	FEF _{25-75%} exame	14	4,11	1,82	1,84	8,29	0,594
	FEF _{25-75%} previsto	14	4,61	1,46	2,72	7,27	
	VEF ₁ /CVF exame	14	92,82	7,27	81,80	99,90	0,001
	VEF ₁ /CVF previsto	14	82,23	2,81	76,60	87,67	

Valor de p<0,05

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Como visto em outros trabalhos (Pastorino *et al.*, 2002; Pedrosa *et al.*, 2004), o sexo masculino foi o mais afetado, com 17 pacientes desse sexo na pesquisa e 03 do sexo feminino. A zona urbana foi a de maior prevalência, com 11 pacientes (55%) e 09 (45%) da zona rural. O crescimento dos casos nas cidades é uma realidade na LV. Na região do Norte de Minas, a maioria das cidades apresenta habitações pobres, sendo que algumas áreas apresentam muitos moradores com baixos índices socioeconômicos. A convivência com animais domésticos é comum, o que resulta em acúmulo de matéria orgânica e favorece as condições para a transmissão. No estudo das principais determinantes sociais da Leishmaniose visceral no Norte de Minas (Mendes *et al.*, 2011), o que mais demonstrou influenciar os casos urbanos foi o grau de urbanização e seu impacto sobre o meio ambiente natural do mosquito, bem como as condições de saneamento básico. Todos os municípios descritos na pesquisa apresentaram taxas de transmissão de moderada a intensa.

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam quadro clínico característico da doença, semelhante ao que já foi descrito (Oliveira *et al.*, 2006; Cavalcante, 2007). Presença significativa de febre (100%), esplenomegalia (100%), emagrecimento (95%), fraqueza (90%), e hepatomegalia (90%). No homem, o tempo de incubação é variável, sendo de 15 dias a 08 meses de início insidioso, podendo chegar a anos (Piscopo, Mallia, 2007). O tempo de manifestação dos sintomas até a internação teve a média de 90,5 dias.

No manual de Leishmaniose Visceral grave (Brasil, 2006a), é citado como tratamento de suporte a antibioticoterapia e apoio hemoterápico, devido a esses pacientes serem caracteristicamente neutropênicos e/ou apresentarem alterações laboratoriais importantes com possível necessidade de hemotransfusão. No estudo, foi possível verificar que

metade dos pacientes realizou terapia com concentrado de hemácias e somente 03 (15%) necessitaram de terapia antibiótica devido a infecções de ouvido médio.

O diagnóstico da Leishmaniose visceral é sempre baseado em dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. O diagnóstico laboratorial de certeza é feito pelo encontro do parasita pelo exame direto ou isolamento em cultura (Davies *et al.*, 2003). O aspirado de medula é de uso comum e praticamente desprovido de risco para o paciente. Devido às dificuldades na realização do exame direto, os métodos sorológicos têm adquirido maior importância nos últimos anos facilitando o diagnóstico no campo (Badaro, Duarte, 1996). Também utilizado bastante nos hospitais participantes da pesquisa, são os testes imunocromatográficos. Esses têm como característica fácil execução e interpretação, não necessitam de estrutura laboratorial e são promissores no diagnóstico rápido em regiões endêmicas (Bern *et al.*, 2000). Nos pacientes da pesquisa, foram usados esses três métodos citados, sendo que, em alguns pacientes, mais de um método foi realizado em conjunto. O teste mais realizado foi o imunocromatográfico Kalazar detect (70%), seguido do mielograma (65%) e sorologia (7%).

A medicação de escolha utilizada na maioria dos pacientes (70%) foi o antimonial pentavalente. Isso concorda com o Ministério da Saúde (Brasil, 2006a) que considera essa medicação droga de primeira escolha para o tratamento da LV devido a sua comprovada eficácia terapêutica. Em 20% dos pacientes (04), foi utilizada a anfotericina B (dois na forma lipossomal e dois na forma desoxicolato), que está indicada para os pacientes que tenham contraindicação ou tenham apresentado toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes. O restante fez uso das duas medicações em esquemas de tratamento distintos.

As características laboratoriais dos pacientes são semelhantes aos encontrados na literatura: hemograma com anemia, leucopenia, plaquetopenia, com alguns casos de pancitopenia. Alterações nas proteínas séricas, apresentando hipoalbuminemia e hiperglobulinemia, além de

alterações nos valores das enzimas hepáticas (Pastorino *et al.*, 2002; Salgado Filho *et al.*, 2003; Rey *et al.*, 2005).

Tosse seca é um sinal encontrado na fase inicial de várias doenças, como, por exemplo, doenças que afetem o tecido conjuntivo. A tosse produtiva é frequente nos estágios tardios de doenças broncopulmonares. É uma manifestação pulmonar comum nos pacientes com LV, principalmente precedente a manifestações dos sintomas clássicos da doença. Na nossa casuística, 45% dos pacientes apresentaram tosse (09/20), dado compatível com outros autores e, desses, 05 apresentaram espirometria alterada (Queiroz *et al.*, 2004; Oliveira *et al.*, 2006).

O padrão radiológico da leishmaniose visceral foi estudado por Costa e Cerri (1999), em que a opacidade reticular foi o padrão mais presente nos pacientes com a doença. No nosso estudo, dos pacientes com alteração nas imagens radiológicas, as opacidades reticulares foram as irregularidades mais presentes, com 42% dos casos. Nenhum paciente da pesquisa apresentou na radiografia de tórax sinais de hiperinsuflação ou de alguma doença respiratória pregressa.

O hábito tabágico esteve presente em 55% dos pacientes. O uso prolongado do tabaco está associado à aprisionamento de ar e hiperinsuflação dinâmica (devido à obstrução de vias aéreas, à perda de retração elástica, e a adaptações musculares e esqueléticas da parede torácica). Estudos longitudinais de tabagistas têm evidenciado aumento da distensibilidade pulmonar com correspondente aumento de todos os volumes pulmonares absolutos (Barreto, 2002). Entre os pacientes com histórico de tabaco (11/20), quatro pacientes apresentaram exames de espirometria dentro da faixa de normalidade, porém, nenhum paciente atingiu o limite superior, ficando, em média, 130 ml abaixo da função pulmonar máxima esperada para o exame.

O padrão de alteração na espirometria dos pacientes tabagista não é o esperado para pacientes com resistência de vias aéreas. O índice de Tiffeneau e o FEF_{25-75%} não se apresentaram reduzidos em nenhum paciente, sempre na faixa de normalidade ou com valores de

supranormalidade. O distúrbio obstrutivo, esperado em pacientes fumantes, não foi visualizado nas espirometrias realizadas.

O ambiente ocupacional tem influência na função pulmonar dos indivíduos. Na nossa casuística, tivemos a presença de quatro pacientes com histórico de trabalho em carvoaria. Os carvoeiros, devido à exposição à fumaça tóxica podem apresentar tanto alterações de nível restritivo quanto obstrutivo. No estudo de Souza *et al.* (2010), carvoeiros tabagistas apresentaram médias dos valores de CVF e VEF₁ significativamente menores que os não tabagistas. Atividade carvoeira não determinou uma maior ocorrência de sintomas respiratórios nesses indivíduos quando comparados aqueles com outras atividades laborais. Dos quatro pacientes com histórico ocupacional de carvoaria, três apresentaram exame de função pulmonar normal, e somente um paciente apresentou espirometria alterada, sendo esse o único fumante desse grupo. Na análise de histórico ocupacional e resultado da espirometria, não foi vista relação estatisticamente significativa entre essas variáveis.

Trabalho em carvoaria não ter correlação estatística significativa com resultado da espirometria tende estar ligado a uma série de fatores. Função dentro da carvoaria (transportador de madeira, ensacador, observador da pirólise), uso de equipamentos de segurança individual, horas de trabalho, residência próximo aos fornos, doenças respiratórias prévias. Existe relato de tempo de latência, em média, de 10 a 15 anos de exposição a resíduos tóxicos para manifestação de problemas respiratórios. Esse tempo de demora é devido às alterações se iniciarem nas vias aéreas distais. Nesses profissionais, os distúrbios na função pulmonar aparecem à medida que a doença se agrava. A predominância de distúrbio respiratório é a obstrução. Não temos o relato da função exata de cada paciente na carvoaria, porém, nenhum deles relatou tempo superior a 10 anos de trabalho (Brasil, 2006b; Souza *et al.*, 2010).

Todos os pacientes com espirometria alterada apresentaram o mesmo padrão de alteração: redução dos volumes pulmonares (diminuição da CVF e alguns com o VEF₁ também diminuído). Nenhum paciente apresentou

Tiffeneau alterado e FEF_{25-75} abaixo do limite inferior. Quadro semelhante ao encontrado em doenças com função pulmonar classificada como distúrbio ventilatório restritivo. A curva fluxo-volume da espirometria pode indicar o tipo de alteração por seu formato. Nas curvas em que a obstrução é a anomalia, podemos ter um tempo expiratório prolongado, superior a 6 segundos, e com um sinal de escavação. As curvas de pacientes com restrição apresentam formato normal, porém em miniatura, devido ao esvaziamento rápido do pulmão desses pacientes (Figura 4). A restrição pode ser intrapulmonar ou extrapulmonar, e apresenta tempo de esvaziamento pulmonar menor do que 6 segundos (Pereira, 2002; Silva *et al.*, 2005).

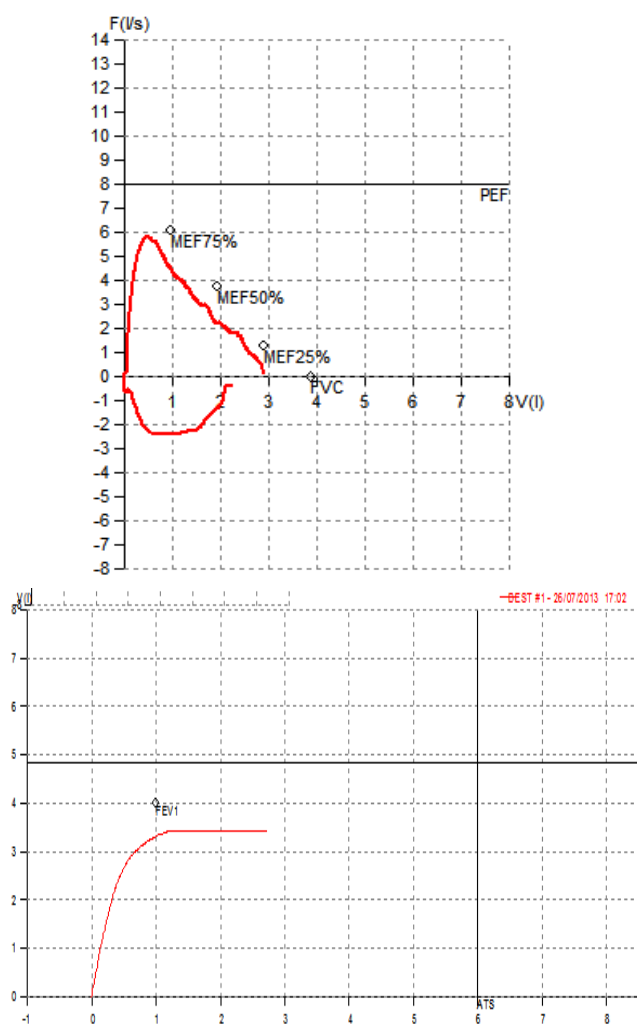


Figura 4 – Curva fluxo-volume e volume-tempo de paciente com leishmaniose visceral

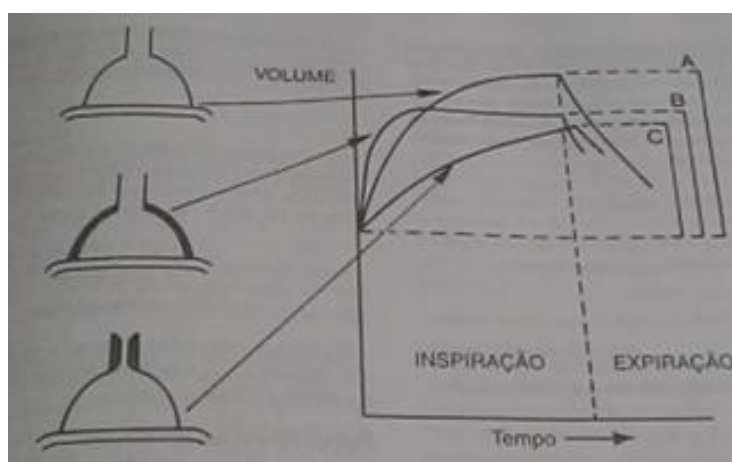
Os volumes pulmonares variam de acordo com alguns fatores: gênero, idade, altura, peso, raça. O peso é a variável de menos influência na função pulmonar e, no Brasil, os valores espirométricos derivados para adultos não se relacionam com ele. Para cada medida de função pulmonar, existe um valor normal (previsto) e um limite inferior. A ocorrência de valores abaixo desse limite indica a presença de anormalidade. A manobra de CVF é a principal indicadora de doença restritiva. Quando ocorre sua redução e os fluxos (Tiffeneau e FEF₂₅₋₇₅) são normais ou supranormais, trata-se de doença restritiva. Está reduzida caracteristicamente nos distúrbios restritivos, mas também pode estar reduzida nos obstrutivos. O VEF₁, geralmente, pode estar reduzido em doenças restritivas por ser uma variável retirada da CVF. É padrão-ouro para classificação de doenças obstrutivas de vias aéreas quando acompanhado de redução do índice de Tiffeneau. (Silva *et al.*, 2005).

Volumes pulmonares reduzidos indicam alteração na complacência pulmonar, já que a complacência é volume-dependente. A complacência torna-se reduzida quando o pulmão se apresenta edemaciado (acúmulo de líquido intrapulmonar, transudato e exsudato), com fibrose (aumento na quantidade ou tipo de colágeno), ou nas doenças de depósito alveolar. Nessas situações, para uma mesma variação de volume, é necessária uma grande variação de pressão. Algumas doenças restritivas podem afetar, também, a difusão dos gases e alterar a relação ventilação/perfusão. A avaliação da difusão pode identificar a destruição do tecido alveolar ou perda da área de superfície alveolar funcionante (Scalan *et al.*, 2000; Mulroney; Myers, 2009).

Em indivíduos saudáveis, cerca de dois terços do trabalho respiratório pode ser atribuída às forças elásticas que se opõem à ventilação. Complacência baixa indica aumento do trabalho elástico, podendo levar a uma respiração rápida e superficial para minimizar o trabalho mecânico de distensão pulmonar e tentar compensar o volume alveolar. Esse mecanismo de compensação gera um aumento de consumo de O₂ pelos músculos respiratórios e aumento da demanda metabólica. Em pacientes consumidos

e desnutridos, esse fator pode acarretar grandes repercussões sistêmicas (Scalan *et al.*, 2000).

A complacência e a resistência também determinam as taxas locais de enchimento e esvaziamento pulmonar (Figura 5). As unidades pulmonares apresentam constante de tempo pequena quando a resistência ou a complacência são baixas. Essas unidades com constante de tempo reduzida enchem e esvaziam mais rapidamente do que aquelas com complacência e resistência normais. As constantes de tempo afetam a distribuição local de ventilação nos pulmões e os volumes pulmonares (Scalan *et al.*, 2000).



FONTE: Scalan *et al.*, 2000.

Figura 5 - Complacência e resistência sobre as constantes de tempo. A unidade pulmonar A possui resistência e complacência normais e uma constante de tempo normal. A unidade B apresenta uma resistência normal e uma complacência baixa, assim, demonstrando constante de tempo menor (ela enche e esvazia mais rapidamente que o normal). A unidade C apresenta uma complacência normal e uma resistência aumentada, com uma constante de tempo elevada (ela enche e esvazia mais lentamente que o normal).

Em estudos com pacientes com LV em que foram realizadas biópsias, os pulmões se apresentavam macroscopicamente aumentados de volume e congestos. Os septos interalveolares estavam espessados devido ao infiltrado inflamatório, constituído, principalmente, de linfócitos, macrófagos e plasmócitos. As células intersticiais estavam aumentadas de tamanho devido à presença de vacúolos de gordura, existindo, também, discreto edema, com congestão dos capilares septais (Raso, Siqueira, 1964).

A única variável laboratorial com significância estatística no resultado do exame foi a albumina, principal proteína na manutenção da pressão osmótica. Todos os pacientes com hipoalbuminemia apresentavam volumes pulmonares reduzidos. Alteração na pressão osmótica é um dos mecanismos de formação de edema. Essa pressão, em valores baixos, diminui o retorno de líquido para os vasos levando a um consequente movimento de líquido nos tecidos intersticiais e a uma redução do volume plasmático (Guyton, Hall, 2002). Excesso de líquido no parênquima influencia o funcionamento da mecânica pulmonar e seu componente elástico, nos levando a supor que a hipoalbuminemia junto com as alterações histopatológicas já descritas na LV seria um fator de deterioração da função pulmonar.

Albumina também está relacionada com alteração do equilíbrio ácido-base. Em um estudo com 59 pacientes com forma crônica de LV, todos os pesquisados apresentaram algum distúrbio nesse equilíbrio: 74,5% manifestaram um quadro misto de alcalose respiratória e metabólica, e 24,5% acidose metabólica simples. Todos os pacientes apresentaram intensa anemia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (Verde *et al.*, 2008).

Nenhum fator dos aqui descritos teve correlação estatisticamente significativa no resultado da espirometria: tempo de sintomas, tipo de exame diagnóstico, consumo de tabaco, tempo de medicação, uso de antibiótico, hemoterapia e sintomas respiratórios. Isso reforça que o achado de diminuição dos volumes pulmonares está relacionado à LV.

O hábito tabágico não ter correlação estatisticamente significativa no resultado da espirometria pode estar relacionado a duas hipóteses: nenhum paciente ter apresentado resultado da espirometria compatível com o esperado para fumantes (padrão obstrutivo, obstrutivo com CVF reduzida), ou por a alteração apresentada por esse grupo seguir a tendência dos outros exames (redução dos volumes pulmonares). Tabaco é fator de risco para doenças de vias aéreas, porém, não é fator determinante para o aparecimento dessas.

As variações nos exames são compatíveis com o esperado para os distúrbios ventilatórios restritivos, e, se considerando a LV uma doença de caráter fibrosante, nos faz estimar que as alterações apresentadas na espirometria estejam relacionadas ao envolvimento do interstício pulmonar.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

- a) As espirometrias realizadas nos pacientes com leishmaniose visceral mostraram alterações na função pulmonar semelhante às doenças classificadas como distúrbio ventilatório restritivo;
- b) Os pacientes apresentaram volumes pulmonares menores, com diminuição da CVF e alguns pacientes com diminuição da VEF₁. Não houve alteração nos fluxos respiratórios (VEF₁/CVF, FEF_{25-75%}), esses se apresentaram normais ou supranormais;
- c) Todos os pacientes com hipoalbuminemia apresentaram espirometrias alteradas. Isso nos faz supor que a alteração da pressão osmótica e provável formação de edema poderia prejudicar a função pulmonar;
- d) Nenhuma variável teve interferência estatisticamente significativa no resultado do exame (tabagismo, histórico ocupacional, tempo de sintomas, quadro infeccioso, hemoterapia, tempo de medicação no dia do exame e presença de sintomas respiratórios);
- e) Os achados deste estudo demonstram que a alteração da função pulmonar está relacionada à LV, sugerindo que as alterações histopatológicas pulmonares já descritas na doença seriam a causa dessa perturbação ventilatória.
- f) A espirometria se mostrou uma importante ferramenta para detecção da função pulmonar, de baixo custo, fácil execução, fornecendo informações relevantes de avaliação e podendo ser útil para o acompanhamento dos pacientes com LV.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **26.03.12** tomou ciência do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros referente ao Projeto nº **081/12** intitulado “**Avaliação da função pulmonar por espirometria na Leishmaniose Visceral**”, apresentado pelo Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, e por não haver nenhum óbice ético, **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador(a) Responsável: Valdir Sabbaga Amato

Pesquisador(a) Executante : Isabel Aragão Maia

CEP-FMUSP, 26 de março de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
cep.fmusp@hcnet.usp.br - 3061-8004

8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Função Pulmonar na Leishmaniose Visceral

Instituição Promotora: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Valdir Sabbaga Amato

Pesquisadora: Isabel Aragão Maia

Contato: belmaia.fisio@gmail.com tel.: (38) 32222509 / (38) 91186650

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda as explicações que serão dadas. Este documento fala sobre o objetivo dessa pesquisa, os procedimentos, benefícios, riscos, possíveis danos e precauções. Também fala sobre o seu direito de sair do estudo a qualquer momento.

1 – Objetivo

O objetivo dessa pesquisa é avaliar a função pulmonar por um exame chamado espirometria, o qual mede a quantidade de ar que entra e sai dos pulmões.

2 – Procedimento

Antes do exame o paciente será pesado e medido, além de responder um questionário sobre a saúde do seu pulmão. Depois será sentado, receberá as instruções de como realizar o exame. Logo após, será colocada na boca uma peça por onde o paciente irá soltar o ar quando solicitado. O nariz será fechado por um clipe (uma peça que parece um pregador de roupa) e em seguida o paciente será orientado a fazer uma respiração profunda e soltar o ar conforme for pedido (devagar ou rápido). Esse procedimento pode ser realizado no mínimo três vezes e no máximo de seis.

3 – Justificativa

Se conseguirmos determinar a função pulmonar dos pacientes com calazar, podemos traçar estratégias de acompanhamento e tratamento respiratório, ajudando na reabilitação e prevenção de complicações nesses pacientes.

4 – Benefícios

Além da importância científica do estudo e da sua originalidade, os pacientes que participarem dessa pesquisa poderão beneficiar outros pacientes com calazar no seu tratamento e avaliação da evolução da doença.

5 – Desconfortos e Riscos

A espirometria não causa desconforto na grande maioria dos casos, e se o paciente relatar algum, o exame será interrompido. Não há ocorrência de danos físicos ou morais aos pacientes.

6 – Confidencialidades das Informações

Todos os pacientes participantes terão o direito de terem os seus dados e sua identificação devidamente preservada e mantida em sigilo.

8.3 Anexo C – Questionário Respiratório

Questionário Respiratório – Consenso de Espirometria 2002

Sintomas

1. Você habitualmente tosse ou tem pigarro pela manhã? Não () Sim ()
2. Você habitualmente elimina catarro? Não () Sim ()
3. Seu peito chia com frequência? Não () Sim ()
4. O chiado melhora com algum remédio? Não () Sim ()

Você tem falta de ar:

5. **Grau 0** (esperada) – com atividades extraordinárias, tais como correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas. Não () Sim ()
6. **Grau 1** (leve) – com atividades maiores, tais como subir ladeira muito inclinada, dois ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano. Não () Sim ()
7. **Grau 2** (moderada) – com atividades moderadas, tais como: subir um andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano. Não () Sim ()
8. **Grau 3** (acentuada) – com atividades leves, tais como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular. Não () Sim ()
9. **Grau 4** (muito acentuada) – em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar. Não () Sim ()

Doenças pulmonares

10. Já teve alguma doença pulmonar? Não () Sim ()
Qual? _____
11. Tem ou teve asma? Não () Sim ()
12. Toma atualmente remédio para asma? Não () Sim ()
13. Já se submeteu a alguma cirurgia no tórax ou no pulmão? Não () Sim ()
14. Já precisou respirar por aparelho alguma vez? Não () Sim ()

Outras doenças

15. Cardíacas? Não () Sim ()
16. Doenças sistêmicas com possível envolvimento respiratório? Não () Sim ()
Qual? _____

História profissional

17. Já trabalhou em ambiente com poeira por um ano ou mais? Não () Sim ()
Especifique o trabalho _____

Tabagismo

18. Fuma ou fumou cigarros? Não () Sim ()
19. Com que idade começou a fumar regularmente? Aos _____ anos.
20. Caso você tenha parado de fumar totalmente, há quanto tempo você parou? Há _____ anos.

21. Quantos cigarros, desde que começou a fumar, você têm fumado por dia?

22. Cálculo dos anos-maço. Multiplique o número de anos fumados pelo número de cigarros fumados ao dia.

23. _____ anos-maço.

Radiografia

24. Sinais de obstrução ao fluxo aéreo? Não Sim

25. Opacidades localizadas? Não Sim

26. Difusas? Não Sim

27. Sequelas? Não Sim

28. Sinais de ICC? Não Sim

8.3 Anexo D – Termo de Concordância da Instituição

TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO

Título da Pesquisa: Avaliação da Função Pulmonar por Espirometria na Leishmaniose Visceral
Instituição Promotora: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Orientador: Prof. Dr. Valdir Sabbaga Amato
Pesquisadora: Isabel Aragão Maia

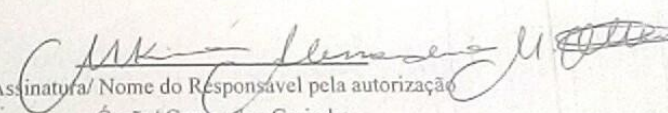
Objetivo Geral: Caracterizar o distúrbio ventilatório em pacientes internados com leishmaniose visceral no Hospital Universitário Clemente Faria em Montes Claros – MG através de espirometria.


Sujeitos de pesquisa: Os pacientes internados com diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral e grupo controle, consistindo de indivíduos internados com suspeita de LV (febre e esplenomegalia), mas que tenha o quadro descartado por mielograma. Adesão de forma voluntária a pesquisa mediante leitura e concordância por um parente ou responsável do paciente ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Justificativa: A realização de um estudo inédito com a determinação do distúrbio ventilatório presente na leishmaniose visceral ampliaria os conhecimentos a respeito das alterações pulmonares encontradas na doença, permitindo melhor conhecimento fisiopatológico e uma correlação com os dados obtidos previamente em outras pesquisas, favorecendo assim a descrição funcional da doença intersticial provocada pela leishmaniose.

O Hospital Universitário Clemente Faria autoriza a realização da pesquisa nesta instituição, condicionada à prévia aprovação da mesma em Comitê de Ética em Pesquisa devidamente registrado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS), respeitando a legislação em vigor sobre ética em pesquisa em seres humanos no Brasil (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96 e regulamentações correlatas).

Montes Claros, MG, Local, 15 de Fevereiro de 2012.


 Assinatura/ Nome do Responsável pela autorização
 Órgão/ Cargo e/ou Carimbo
 Máximo Alessandro M. Otton
 MASP 10467878
 Coordenador de Apoio à Graduação


 AUTENTICAÇÃO
 CONFERE COM O ORIGINAL (1ª FACE)
 DE ACORDO COM O ART. 7º, V, DA LEI Nº
 9.093 DE 10/11/94. AUTENTICO ESTA CÓPIA
 DE REPRODUÇÃO FIEL DO ORIGINAL.
 5 FEV 2012
 Neilson Sérgio Silveira Lopes
 ESCRIVENTE

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1990;162(6):1354-9.

Andrade ZA. Pneumonite intersticial no calazar. *O Hospital.* 1959;55(3):371-81.

Babiker ZO, Davidson R, Mazinda C, Kipngetich S, Ritmeijer K. Utility of lymph node aspiration in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Sudan. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(4):689-93.

Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose visceral (Calazar). *In: Veronesi, R. Tratado de infectologia.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2005. p.1561-90.

Badaró, R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, Johnson W. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1986;154(6):1003-11.

Barreto SSM. Volumes pulmonares. *J Pneumol.* 2002;28(Supl 3):s83-s94.

Bern C, Jha SN, Joshi AB, Thakur GD, Bista MB. Use of the recombinant K39 dipstick test and the direct agglutination test in a setting endemic for visceral leishmaniasis in Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;63(3):153-7.

Bethlen N. *Pneumologia.* 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000.

Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Departamento de Informática do SUS. *Indicadores e dados básicos para saúde.* Brasília (DF); 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde – Departamento de Ações Programáticas estratégicas. *Pneumoconiose.* Brasília (DF); 2006b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Leishmaniose visceral: Recomendações clínicas para a redução da letalidade.* Brasília (DF); 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância de controle da leishmaniose visceral.* Brasília (DF); 2006a.

Carvalho SFG. *Associação de antimônio pentavalente e desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes* [Tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2005.

Cavalcante MHL. *Leishmaniose visceral americana: aspectos clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico* [Dissertação]. Fortaleza: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual do Ceará; 2007.

Chappius F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, Alvar J, Boelaert M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:873-82.

Costa CHN, Tapety CMM, Werneck GL. Control of visceral leishmaniasis in urban areas: randomized factorial intervention trial. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(4):415-19.

Costa NSS, Cerri GG. Alterações pulmonares intersticiais na Leishmaniose visceral: avaliação pela tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiol Bras.* 1999;32(4):159-67.

Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Canavate C, Figueras MC, Alvar, J. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2343-7.

Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ.* 2003;326(7285):377-82.

Dejeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27:305-18.

Dejeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control. *Clin Dermatol.* 1996;14:417-23.

Dias RN. Análise das equações para precisão de valores espirográficos normais. *J Pneumol.* 1990;4(16):206-11.

Duarte MIS, Corbett CEP. Histopathological and ultrastructural aspects of interstitial pneumonitis of experimental visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984;78:683-8.

Duarte MIS, Da Matta VLR, Corbett CEP, Laurenti MD, Chebabo R, Goto H. Interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989;83:73-8.

Duarte MIS, Laurenti MD, Brandão VLN, Rego, FAJR, Oshiro ET, Corbett CEP. Interstitial pneumonitis in canine visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop.* 1986;28:431-6.barueri.

Duarte MIS. *Patologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 1215-27.

Enoe C, Georgiadis MP, Johnson WO. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev Vet Met.* 2000;45(1-2):61-81.

- Falqueto A, Ferreira AL, Dos Santos CB, Porrozzi R, Da Costa MV, Teva A, *et al.* Cross-sectional and longitudinal epidemiologic surveys of human and canine *Leishmania infantum* visceral infections in an endemic rural area of southeast Brasil (Pancas, Espírito Santo). *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):559-65.
- Feitosa MM, Ikeda FA, Luvizotto MCR, Perri SHV. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba – São Paulo (Brasil). *Clín Vet.* 2000;28:36-44.
- Fisa R, Riera C, Lopez-Chejade P, Molina I, Gallego M, Falcó V, Ribera E, Portús M. *Leishmania infantum* DNA detection in urine from patients with visceral leishmaniasis and after treatment control. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(5):741-4.
- Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(3):338-49.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
- Herwaldt BK. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999;354(9185):1191-9.
- Lukes J, Maurício IL, Schonian G, Dujardin JC, Soteriadou K, Dedet JP, *et al.* Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(22):9375-80.
- Maciel BL, Lacerda HG, Queiroz JW, Galvão J, Pontes NN, Dimenotein R, McGowan SE, Pedrosa LF, Jerônimo SM. Association of nutritional status with the response to infection with *Leishmania chagasi*. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(4):591-8.
- Mantovani RM, Porto GR, Rodrigues AR, Nunes JBS, José F, Andrade GMQ. Leishmaniose Visceral Congênita: revisão da literatura. *Rev Méd Minas Gerais.* 2005;15(1 Supl 1):39-43.
- Maurya R, Singh RK, Kumar B, Salotra P, Rai M, Sundar S. Evaluation of PCR for diagnosis of Indian kala-azar and assesment of cure. *J Clin Microbiol.* 2005;43(7):3038-41.
- Mendes CS, Lopes LS, Toyoshima SH. Determinantes sociais da leishmaniose visceral no norte de Minas Gerais. *Rev Economia e Agronegócio.* 2011;9(1):101-22.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.

Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Epidemiologia. *Análise de Situação de Saúde – Minas Gerais 2006*. Belo Horizonte; 2006.

Missawa NA, Veloso MAE, Maciel GBML, Michalsky EM, Dias ES. Evidencia de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):76-8.

Moore KL. *Anatomia: orientada para clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.

Mulrone SE, Myers AK. *Netter bases da fisiologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Nakatani M, Miranda-Badaró R, Meireles A, Trigo J, Netto EM, Badaró R. Avaliação da sensibilidade do teste rápido (TRALd) para detecção de anticorpos anti-*Leishmania* com o novo antígeno k26 adicionado ao k39. *Rev Bras Med Trop*. 2001;34(Supl 1):10.

Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CRB, Sanches M, Cunha RV, Boia MN. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:446-50.

Organização Mundial de Saúde. *Control of the Leishmaniasis*. Genebra: OMS; 2010.

Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(2):120-7.

Pedras, MJ, Viana, LG, de Oliveira, EI, Rabello A. Comparative evaluation of direct agglutination test, rK39 and soluble antigen ELISA and IFAT for the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(2):172-8.

Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(4):300-4.

Pereira CAC. II Consenso de Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(3 Supl):s1-s80.

Piscopo TV, Mallia CA. Leishmaniasis. *Postgrad Med J*. 2007;83(976):649-57.

Pocai EA, Frozza L, Headley AS, Graça, DL. Leishmaniose Visceral (calazar). Cinco casos em cães de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciênc Rural*. 1998;28(3):501-5.

Queiroz MJ, Alves JGB, Correia JB. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. *J Pediatr*. 2004;80(2):141-6.

Raso P, Siqueira JT. Subsídio ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral com especial referência às lesões pulmonares e cardíacas. *O Hospital*. 1964;65:145-63.

Rebêlo JMM, Araújo JC, Carvalho, ML. Flebótomos (Lutzomyia, Phebotominae) da Ilha de São Luís, zona do Golfão Maranhense, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;32(3):247-53.

Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):21-5.

Resende SM, Lopes BT, Rezende JG, Anjos VR, Xavier E, Cavalcanti GA, Rodrigues MC, Soares PA, Loiola OP. *Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral americana na Gerência Regional de Saúde de Montes Claros-MG, de 2003/2008*. In: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2009;12(1).

Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AAM. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):73-8.

Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Almeida MB, Filho LVFS, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002;28(3):207-221.

Salgado Filho N, Ferreira TMAF, Costa JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(2):217-21.

São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Controle de Endemias e Coordenadoria de Controle de Doenças. *Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral Americana do estado de São Paulo*. São Paulo; 2006.

Saraiva RA. Mecânica respiratória e controle da respiração. *Rev Bras Anesthesiol*. 1996;46(3):164-74.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2 Supl):s1-s133.

Scalan CL, Wilkins RL, Stoller JK. *Fundamentos da terapia respiratória de Egan*. 7ª ed. Barueri: Manole; 2000.

Silva ES, Gontijo CM, Pacheco RS, Fiuza VO, Brazil RP.. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(3):285-91.

Silva LCC, Rubin AS, Silva LMC, Fernandes JC. Espirometria na prática médica. *Rev AMRIGS*. 2005;49(3):183-94.

Souza RM, Andrade FM, Moura ABD, Teixeira PJZ. Sintomas respiratórios em trabalhadores de carvoaria nos municípios de Lindolfo Collor, Ivoti e Presidente Lucena, RS. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):210-217.

Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(1):1-6.

Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.

Theodos CM, Ribeiro JM, Titus RG. Analysis of enhancing effect of sand fly saliva on Leishmania infection in mice. *Infect Immun*. 1991;59(5):1592-98.

Tuon FF, Guedes F, Fernandes ER, Pagliari C, Amato VS, Duarte, MIS. In Situ immune responses to interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 2009;31(2):98-103.

Verde FAL, Santos GM, Verde FAAL, Daher EF, Saboia Neto A, Verde EML. Distúrbios ácido-base na Leishmaniose Visceral. *J Bras Nefrol*. 2008;30(3):172-9.

Viana LG, de Assis TSM, Orsini M, da Silva AR, de Souza GF, Caligiorne R, da Silva AC, Peruhype-Magalhães V, Marciano AP, Martins-Filho AO, Rabelo A. Combined diagnostic methods identify a remarkable proportion of asymptomatic Leishmania (Leishmania) chagasi carriers who present modulated cytokine profiles. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(6):548-55.

Werneck GL. Expansão geográfica da Leishmaniose Visceral no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2010;26(4):644-5.

Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad Saude Pública*. 2008;24(12):2937-40.

West JB. *Fisiologia respiratória moderna*. 5ª ed. Barueri: Manole; 2002.

Zin WA, Rocco PRM. Mecânica respiratória. In: Aires MM. *Fisiologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.