



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

ANA JOVINA BARRETO BISPO

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES PULMONARES NA
LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA**

ARACAJU
2015

ANA JOVINA BARRETO BISPO

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES PULMONARES NA
LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Luiza Dória Almeida

**ARACAJU
2015**

Dedico minha dissertação ao meu marido, Almir, meu alicerce e maior incentivador para a realização dos meus sonhos. Ao meu filho Yan, minha fortaleza. À minha filha Isa, nossa luz, companheirinha de todas as horas. Vocês representam a verdadeira expressão do amor!

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dra. Maria Luiza Dória Almeida, minha querida orientadora, por me acolher, por me guiar e confiar em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida, pelo incentivo e apoio fundamental para que eu iniciasse o mestrado.

À professora Ângela Maria da Silva, idealizadora do projeto.

Ao colega Marco Antonio Valadares, meu companheiro de pesquisa, pelo incentivo e ajuda durante todo o estudo.

Ao colega Enaldo Vieira de Melo, pela paciência, pelas sugestões valiosas, correções e contribuição na estatística.

Ao acadêmico Paulo Pontes, pela ajuda no andamento da pesquisa.

Às minhas queridas colegas plantonistas da pediatria, aos residentes, aos enfermeiros e técnicos de enfermagem do HU. Sem a colaboração de todos vocês minha caminhada teria sido muito mais difícil.

Aos meus colegas do mestrado, que tornaram essa jornada muito mais leve e divertida. Saudades!

Aos pacientes e suas famílias, sempre disponíveis e confiantes em nossas propostas.

À minha mãe, Solange, meu exemplo de fé e confiança. Ao meu pai, Santino, meu exemplo de paciência e serenidade. Vocês, com caráter e dignidade, me ensinaram a caminhar.

Ao meu irmão Marcus Vinícius e minha cunhada Noelma, pela presença constante junto aos meus filhos durante esse período de muitas ausências.

A todos os familiares e amigos que, de alguma forma, me ajudaram na conclusão deste trabalho.

E, acima de tudo, obrigada meu Deus, por tudo!

RESUMO

Avaliação de alterações pulmonares na leishmaniose visceral humana. Ana Jovina Barreto Bispo. Aracaju. 2014

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose grave de ampla incidência mundial. Caracteriza-se pelo envolvimento sistêmico e alto potencial de letalidade. O pulmão, assim como qualquer outro órgão, pode estar envolvido na sua patogênese. A tosse é um sintoma descrito com frequência nas formas sintomáticas da LV, porém, pouco estudada. As principais alterações pulmonares descritas são histológicas e imunológicas, caracterizadas por uma resposta inflamatória predominantemente intersticial e padrão imunológico do tipo Th2. Existe, no entanto, uma lacuna envolvendo as características funcionais pulmonares. Este estudo, de delineamento transversal, objetivou descrever a sintomatologia e a radiologia pulmonar, e, também, determinar a frequência de alterações funcionais em pacientes portadores de LV, através da realização de avaliação clínica, exame físico, radiografia de tórax e espirometria em pacientes com diagnóstico de LV durante sua internação. Participaram do estudo 33 pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, no período de julho de 2013 a julho de 2014. A amostra ficou assim caracterizada: metade dos pacientes possuía idade até 14 anos; houve predominância do sexo masculino (72,7%); a maior parte dos pacientes foi procedente da capital do Estado (42,2%); 87,9% dos indivíduos tiveram diagnóstico nutricional de eutrofia; a mediana de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o internamento foi de 30 dias. Sintomas respiratórios estiveram presentes em 14 pacientes (42,4%). A radiografia de tórax foi considerada anormal em quatro (12%). A espirometria mostrou 56,3% de frequência de alterações funcionais e média dos valores VEF1, CVF, VEF1/CVF, FEF25-75% abaixo dos valores previstos. O distúrbio ventilatório predominante foi o restritivo (37,5%), seguido do distúrbio misto (12,5%) e do distúrbio obstrutivo (6,3%). A frequência de sintomas respiratórios evidencia envolvimento pulmonar na LV. A média dos valores medidos de CVF e do VEF1 significativamente menor em comparação à média dos valores previstos e o elevado percentual de alterações espirométricas demonstram a presença de distúrbios funcionais no sistema respiratório. A predominância do distúrbio ventilatório restritivo pode estar relacionada com a principal alteração pulmonar descrita na LV, a doença pulmonar intersticial.

Descritores: Leishmaniose Visceral. Doença Pulmonar, Intersticial. Espirometria.

ABSTRACT

Assessment of pulmonary alterations in human visceral leishmaniasis. Ana Jovina Barreto Bispo. Aracaju. 2014

Visceral leishmaniasis (VL) is a serious zoonosis large incidence worldwide. It is characterized by systemic involvement and high potential lethality. The lung, as well as any other body, may be involved in its pathogenesis. Cough is a symptom described frequently in symptomatic forms of LV, but little studied. The main pulmonary alterations described are histological and immunological characterized by a inflammatory response predominantly interstitial and Th2 immune pattern. There is a gap involving lung function in patients of this disease This study has a cross-sectional design, aimed to describe the symptoms and pulmonary radiology, and also determine the frequency of spirometric alterations in patients with LV, through the realization of clinical evaluation, physical examination, chest radiography and spirometry in patients with diagnosis of VL during hospitalization. The study included 33 patients admitted to the University Hospital of the Universidade Federal de Sergipe in the period July 2013 to July 2014. The sample was characterized as follows: half of the patients had age up to 14 years; were predominantly male (72.7%); most of the patients were residents of the state capital (42.2%); 87.9% of subjects had nutritional diagnosis of normal weight; the median time between symptom onset and hospitalization was 30 days. Respiratory symptoms was cough observed in 13 patients (39.4%), tachypnea in four (12.1%), hemoptysis in two (6%). Chest radiography was considered abnormal in four (12%) patients. Spirometry showed 56.3% frequency of spirometric alterations and average FEV1, FVC, FEV1 / FVC, FEF 25-75% below the expected values. The predominant lung disease was the restrictive (37.5%), followed by mixed disorder (12.5%) and obstructive disorder (6.3%). The frequency of respiratory symptoms shows pulmonary involvement in LV. The average of the measured values of FVC and FEV1 significantly lower compared to the average of the predicted values and the high percentage of spirometric alterations demonstrate the presence of functional disorders in the respiratory system. The prevalence of restrictive lung disease may be related to the main pulmonary abnormality described in LV, the interstitial lung disease.

Key words: Visceral Leishmaniasis. Lung Disease, Interstitial. Spirometry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LV - Leishmaniose visceral

HU-UFS - Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

TCAR - Tomografia computadorizada de alta resolução

IFN γ - Interferon gama

IL-2 - Interleucina 2

IL-4 - Interleucina 4

IL-10 - Interleucina 10

IDRM - Intradermorreação de Montenegro

RIFI - Reação de imunofluorescência direta

MS - Ministério da Saúde

FEF25-75% - Fluxo expiratório forçado entre os 25-75% da CVF

CV - Capacidade Vital

CVF - Capacidade vital forçada

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF/CVF - Índice de Tiffeneau

DVO - Distúrbio ventilatório obstrutivo

DVR - Distúrbio ventilatório restritivo

DVM - Distúrbio ventilatório misto

IC - intervalo de confiança

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos distúrbios ventilatórios	24
Tabela 2 - Classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios	25
Tabela 3 - Dados demográficos dos pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.	32
Tabela 4 - Principais manifestações clínicas dos pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.	35
Tabela 5 - Resultado das radiografias de tórax do pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.	35
Tabela 6 - Resultados das espirometrias dos pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.	36
Tabela 7 - Valores espirométricos medidos e previstos em indivíduos internados por LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.	37
Tabela 8 - Associação entre alterações espirométricas e sintomas respiratórios em indivíduos internados por LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.....	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de LV estudados no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014, de acordo com a procedência.....	33
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de LV estudados no HU-UFS no período de julho de 2013 a julho de 2014, de acordo com a naturalidade	33
Gráfico 3 - Distribuição dos casos de LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho 2014	34
Gráfico 4 - Associação entre alterações espirométricas e tempo de início dos sintomas em indivíduos internados por LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Forma flagelada da <i>Leishmania</i>	15
Figura 2 - Forma aflagelada da <i>Leishmania</i>	16
Figura 3 - Imagem do flebotômíneo (mosquito palha).....	16
Figura 4 - Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> no vetor e no homem.....	17
Figura 5 - Pneumonite intersticial na LV	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL	15
2.1.1 Epidemiologia	15
2.1.2 Agente etiológico	15
2.1.3 Patogenia	16
2.1.4 Aspectos clínicos e laboratoriais	18
2.1.5 Tratamento	20
2.2 O PULMÃO NA LEISHMANIOSE VISCERAL	20
2.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR	22
2.3.1 Espirometria	23
2.3.1.1 Interpretação	23
3 OBJETIVOS	26
3.1 GERAL	26
3.2 ESPECÍFICOS	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA	27
4.2 LOCAL DO ESTUDO	27
4.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO	28
4.3.1 Amostra	28
4.3.2 Critérios de inclusão	28
4.3.3 Critérios de exclusão para realização da espirometria	28
4.4 PROCEDIMENTOS	29
4.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS	30
4.5.1 Variáveis demográficas	30
4.5.2 Variáveis doença	30
4.5.3 Variáveis espirométricas	30
4.5.4 Variáveis radiológicas	30
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	31
5 RESULTADOS	32

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	32
5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	34
5.3 RADIOGRAFIA DE TÓRAX.....	35
5.4 ESPIROMETRIA.....	36
6 DISCUSSÃO	39
6.1 PERSPECTIVAS.....	41
7 CONCLUSÕES.....	43
REFERENCIAS	44
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PARA PACIENTES E PAIS OU RESPONSÁVEIS DE PACIENTES MENORES DE 18 ANOS	50
APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.....	52

1 INTRODUÇÃO

Leishmanioses são doenças causadas por protozoários tripanosomatídeos de gênero *Leishmania*, parasitas intracelulares obrigatórios das células do sistema fagocítico mononuclear. Todas as espécies de *Leishmania* são transmitidas por flebotomíneos, popularmente conhecidos como mosquito palha. No Brasil, a espécie mais comumente relacionada com a transmissão da doença é a *Lutzomyia longipalpis* (BRASIL, 2006a). Têm como reservatórios principais as raposas (*Dusicyonvetuluse Cerdocyonthous*) e os marsupiais (*Didelphisalbiventris*) em ambientes silvestres e o cão (*Canis familiaris*) em áreas urbanas (COSTA; VIEIRA, 2001).

A leishmaniose visceral (LV) é a forma sistêmica, a mais grave da doença. É considerada uma doença negligenciada e está entre as sete endemias de prioridade da Organização Mundial de Saúde (DUARTE; CORBETT, 1984). Presente em quatro continentes, endêmica nas Américas, tem o Brasil como responsável por aproximadamente 90% de todos os casos do continente (PASTORINO et al., 2002). A primeira descrição de LV em Sergipe foi feita por Evandro Chagas (1932). No período entre 1932 e 1957, dos 330 casos registrados no Brasil, 8,7% eram de origem sergipana (TAVARES, L; TAVARES, E., 1999). Goés e Jeraldo (2013) constataram que 81,6% dos 38 bairros de Aracaju, capital e maior município do Estado, apresentavam pelo menos um caso de LV humana, com uma média anual de 19,2 casos, classificando esta capital como zona de transmissão intensa. Esse mesmo estudo encontrou uma taxa de letalidade no período estudado de 7,8%.

A apresentação clínica dependente da resposta imune do hospedeiro, variando desde formas assintomáticas, formas oligossintomáticas, até a doença clássica, caracterizada pela presença de febre, esplenomegalia, anemia, hepatomegalia, astenia e tosse seca. O pulmão, assim como qualquer outro órgão, pode estar envolvido na patogênese da LV. A tosse é sintoma frequente, presente em até 55,6% dos pacientes (ARAÚJO et al., 2012). A pneumonite intersticial é a principal alteração pulmonar descrita, caracterizada histologicamente por Duarte, Matta e Corbett (1989) e confirmada por Costa e Cerri (1999) através de tomografia computadorizada de alta resolução. Posteriormente, Tuon et al. (2009) estudaram os achados imunológicos desta pneumonite e sugeriram um padrão de resposta imunológica do tipo Th2 com pobre ativação de macrófagos. Esse padrão condiz com a resposta imune vista em outros órgãos na LV. O processo inflamatório intersticial associado à pobre resposta macrofágica pode

predispor pacientes a broncopneumonia, uma das principais complicações encontrada na LV, e responsável por 66,7% dos óbitos (QUEIRÓZ, 2004).

O comprometimento pulmonar, apesar de reconhecido, é pouco estudado na LV. Pesquisadores já avaliaram a sintomatologia, a histopatologia, o padrão tomográfico, a imunologia, no entanto não existem relatos na literatura relacionados às alterações funcionais nas diversas formas desta doença. Para preencher essa lacuna, este estudo objetivou determinar a frequência de alterações funcionais pulmonares em pacientes portadores de LV, através da realização de espirometria, considerado o exame com a melhor relação entre o custo e o benefício para essa finalidade, podendo ser o primeiro exame a indicar a presença de doença pulmonar. Em adição, pretendeu-se, também, descrever a sintomatologia e a radiologia pulmonar nestes pacientes.

A LV é uma doença com alto potencial de letalidade, sendo as complicações respiratórias responsáveis por grande parte dos óbitos. A realização da espirometria acrescentará dados objetivos aos estudos do comprometimento pulmonar e, em conjunto com avaliação clínica e radiológica, permitirá melhor conhecimento da doença, auxiliará na prevenção de complicações respiratórias e na redução da mortalidade, assim como poderá minimizar possíveis efeitos crônicos da leishmaniose visceral.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL

2.1.1 Epidemiologia

A leishmaniose é considerada uma zoonose que pode acometer o homem quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose (TDR/WHO). Encontra-se em franca expansão no território brasileiro, presente atualmente de forma autóctone nas cinco regiões geopolíticas. Ocorre com maior frequência em crianças menores de cinco anos (41%) e o sexo masculino é proporcionalmente o mais atingido (60%) (BRASIL, 2006b).

2.1.2 Agente etiológico

A LV é causada por protozoários tripanosomatídeos de gênero *Leishmania*, parasitas intracelulares obrigatórios das células do sistema fagocítico mononuclear, com uma forma flagelada (FIGURA 1) e outra aflagelada (FIGURA 2) (BRASIL, 2009). A *L. chagasi* é a responsável pela forma clínica da leishmaniose visceral nas Américas Central e do Sul, incluindo o Brasil (BRUSTOLONI, 2006).



Figura 1 - Forma flagelada da *Leishmania*

Fonte: SVS/MS

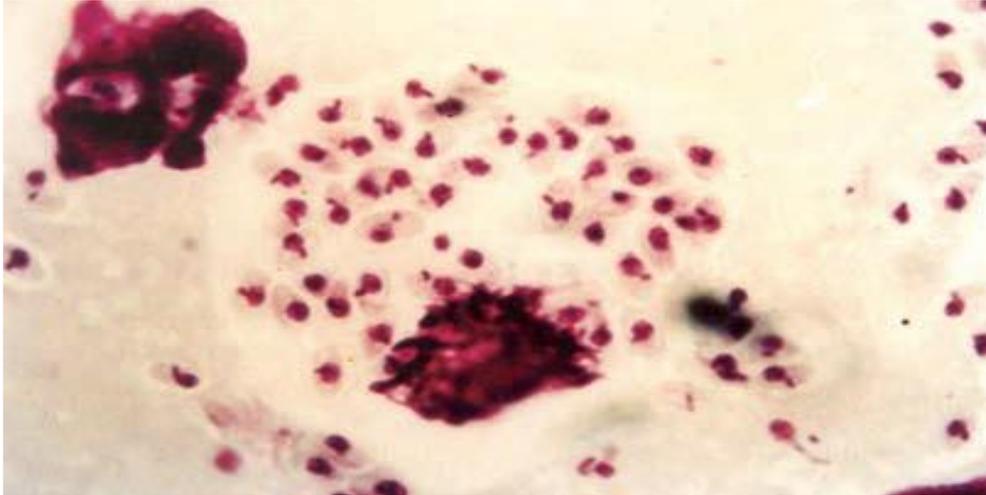


Figura 2- Forma aflagelada da *Leishmania*

Fonte: SVS/MS

2.1.3 Patogenia

A LV tem como vetores os flebotomíneos. No Brasil, a espécie comumente envolvida na transmissão da LV é a *Lutzomyia longipalpis* (FIGURA 3).



Figura 3 - Imagem do flebotomíneo (mosquito palha)

Fonte: SVS/MS

Em ambientes silvestres as raposas (*Dusicyon vetulus* *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) são os reservatórios, enquanto que nas áreas urbanas o principal reservatório é o cão (*Canis familiaris*), cujo intenso parasitismo da pele permite facilmente a infecção do vetor. No Brasil, as raposas foram encontradas infectadas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica (BRASIL, 2006a), e devido ao seu intenso parasitismo e hábitos

migratórios, podem ser responsáveis pela disseminação desta zoonose para locais distantes. O gato doméstico já foi encontrado naturalmente infectado com *L.(L.) infantum chagasi* em São Paulo e com *L. (L.) amazonensis* no Mato Grosso do Sul, no entanto, seu papel epidemiológico não se encontra esclarecido (BRUSTOLONI, 2006).

A transmissão ocorre através da picada dos vetores infectados pela *Leishmania*, enquanto tiver parasitismo na pele ou no sangue periférico dos hospedeiros. Outros modos de transmissão são a parenteral, congênita, sexual, exposição ocupacional e transmissão pessoa a pessoa, podendo ocorrer teoricamente. As formas promastigotas são inoculadas na pele através da picada de um flebotomíneo infectado, essa forma infectante é fagocitada por macrófagos ou por outras células mononucleares, desenvolvendo-se em amastigotas que se multiplicam por divisão simples dentro dos fagolisossomos (FIGURA 4).

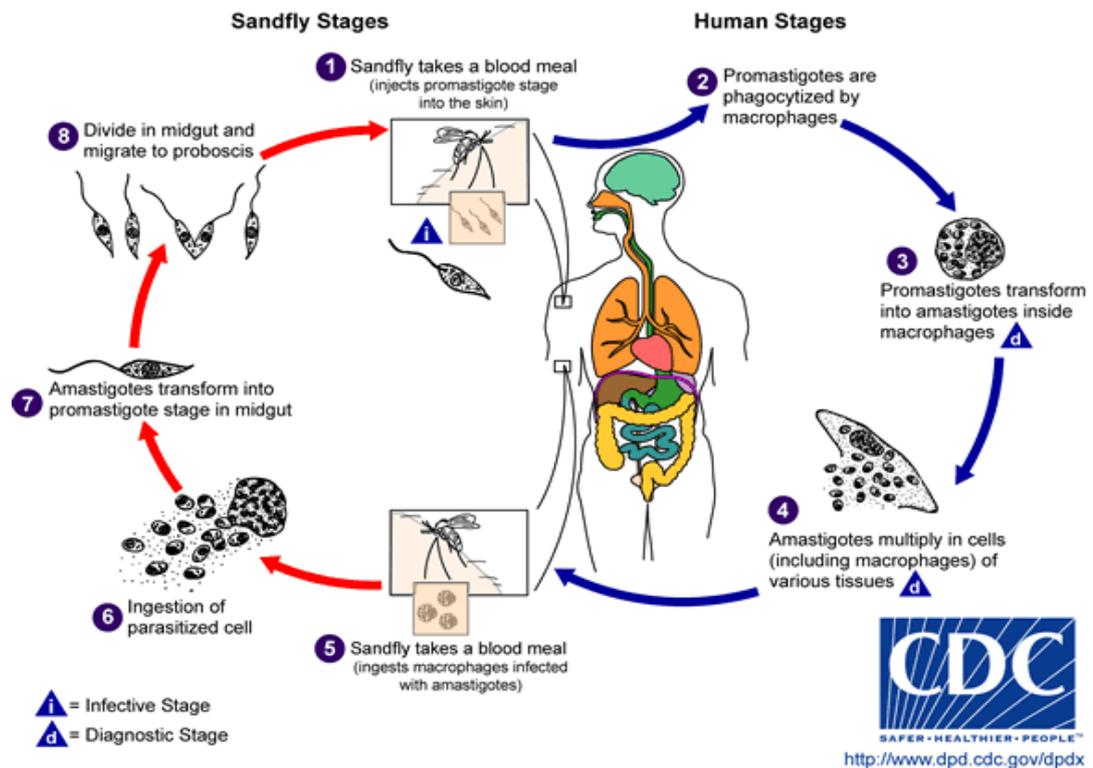


Figura 4 - Ciclo de vida da *Leishmania* no vetor e no homem

Fonte: CDC

Quando não acontece a cura espontânea, os parasitas disseminam-se e infectam células do sistema reticuloendotelial em vários tecidos, predominantemente no baço, medula óssea, fígado, linfonodos (MURRAY et al., 2005). O controle ou o desenvolvimento da doença, assim como as manifestações clínicas observadas na LV, estão intimamente relacionados com a resposta imune

do hospedeiro. Apesar da necessidade de melhor elucidação dos mecanismos das disfunções imunológicas, é certo que a produção exagerada de citocinas capazes de inibir a resposta imune celular desempenhe um papel fundamental na ausência da produção de interferon gama (IFN γ) e na sobrevivência da *leishmania* nos macrófagos (BACELLAR et al., 2000; MURRAY et al., 2005). Observa-se o desequilíbrio no perfil de resposta imune mediada por linfócitos T, com diminuição da produção de citocinas que direcionam a resposta imune para o perfil Th1, IFN γ e interleucina 2 (IL-2) e o aumento das citocinas que direcionam para o perfil Th2, IL-4 e IL-10 (PASTORINO et al., 2002; MURRAY et al., 2005).

2.1.4 Aspectos clínicos e laboratoriais

O período de incubação da LV pode variar de 10 dias a dois anos, com média de dois a seis meses, mas pode ser extremamente curto, de até 10 dias (MANSON-BAHR; APTED, 1982) apud (PEARSON et al., 1992), ou até maior que quatro anos (NETO, 1978). A infecção por *L. chagasi* manifesta-se de forma espectral, com apresentação variando de formas assintomáticas, oligossintomáticas, até o quadro clássico da parasitose.

As infecções inaparentes ou assintomáticas são as mais comuns e caracterizam-se pela ausência de evidências de manifestações clínicas. Cerca de 20% desses pacientes podem evoluir para a forma aguda e os demais podem permanecer assintomáticos ou tornarem-se oligossintomáticos (OLIVEIRA et al., 2010).

A forma oligossintomática manifesta-se em indivíduos de áreas endêmicas, em geral crianças, que podem apresentar um quadro clínico leve, de pequena duração (aproximadamente 15 dias, podendo persistir por alguns meses), que normalmente evolui para a cura clínica espontânea (KAFETZIS, 2003). Nesse caso, os sintomas geralmente apresentados são febre baixa, palidez, diarreia, tosse seca e hepatoesplenomegalia discreta (BRASIL, 2006a). A princípio, não se indica realizar punção aspirativa de medula óssea, que pode demonstrar ou não presença da *Leishmania*. A intradermoreação de Montenegro (IDRM) pode ser positiva e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é reagente.

A forma clássica é a doença clinicamente manifesta caracterizada por febre, esplenomegalia considerável, hepatomegalia, intensa palidez cutânea e mucosa, tosse seca, astenia, emagrecimento progressivo. Os exames complementares evidenciam anemia, trombocitopenia, leucopenia e inversão da relação albumina/globulina. As alterações bioquímicas podem estar presentes, principalmente nas formas mais graves, e incluem elevação

dos níveis das aminotransferases (duas a três vezes os valores normais), das bilirrubinas e aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina (BRASIL, 2006a). Os títulos de anticorpos específicos anti-*Leishmania* são elevados e a IDRM é negativa. Neste período evolutivo da doença, as formas amastigotas do parasita são demonstráveis em esfregaço de aspirado de medula óssea, baço, fígado e linfonodos.

Sem diagnóstico e tratamento, a doença evolui progressivamente, com febre contínua e comprometimento mais acentuado do estado geral. Instala-se a desnutrição protéico-calórica (cabelos quebradiços, cílios alongados e pele seca) e edema dos membros inferiores que pode evoluir para anasarca. Outras manifestações importantes incluem distúrbios hemorrágicos (enterorragias, epistaxes, gengivorragias e petéquias), icterícia e ascite. Síndrome nefrítica aguda (SALGADO-FILHO et al., 2003), nefrite intersticial e insuficiência renal foram descritas (CARAVACA et al., 1991; DAHER et al., 2008), mas tendem a ser leves e reversíveis após o tratamento (DUTRA et al., 1985).

As complicações mais frequentemente associadas ao óbito são as infecções bacterianas, os distúrbios da coagulação sanguínea e a insuficiência hepática. Queiróz (2004) descreve como causas de morte: infecção (72,7%), hemorragia (59,0%) e insuficiência hepática (31,8%), sendo pneumonia a infecção mais frequente (66,7%).

A letalidade da LV vem aumentando gradativamente, passando de 3,6% em 1994 para 6,7% em 2003, com um incremento de 85%, e para 8,4% em 2004 (BRASIL, 2006a). Em face dessa situação, a avaliação do paciente com diagnóstico de LV deve ser sempre direcionada à identificação inicial dos casos com maior risco de êxito letal.

O Ministério da Saúde (MS) determina notificação compulsória para todo caso suspeito ou confirmado de LV. Brasil (2011) define como suspeito todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área com ocorrência de transmissão de Leishmaniose visceral ou proveniente de área sem ocorrência de transmissão, desde que os diagnósticos diferenciais, mais frequentes nas respectivas regiões, sejam afastados. Para confirmação dos casos clinicamente suspeitos, pelo menos um dos seguintes critérios deverá ser preenchido:

A) Clínico-laboratorial: encontro do parasita em exames parasitológicos diretos ou cultura, reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos, testes imunocromatográficos, comumente conhecidos como teste rápido, que utilizam antígenos recombinantes.

B) Clínico-epidemiológico: pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, procedentes de área com transmissão de LV, apresentando resposta favorável ao teste terapêutico.

2.1.5 Tratamento

As opções terapêuticas para LV são diversas e dependem de diversos fatores, tais como a área geográfica da infecção, o desenvolvimento de resistência aos tratamentos habituais, co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), desnutrição e outras infecções concomitante (BORGONA; LOPES, 2013).

A medicação mais utilizada no Brasil para o tratamento da LV é o antimoniató pentavalente de N-metil glucamina. A anfotericina B é a droga alternativa indicada no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes (BRASIL, 2011). Atualmente, duas apresentações de anfotericina B são disponibilizadas no Brasil: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, com eficácias comparáveis, sendo que esta última apresenta menor toxicidade.

2.2 O PULMÃO NA LEISHMANIOSE VISCERAL

Apesar dos poucos relatos na literatura, o pulmão pode estar envolvido na LV da mesma forma que outros órgãos. Sabe-se que a tosse é o sintoma respiratório predominante, tanto na forma oligosintomática (ATAHYDE, 2003; BADARÓ et al., 1986; SHIDDO et al., 1995), como na forma clássica da doença (OLIVEIRA et al., 2010; QUEIRÓZ, 2004). Castro e Silva (2009) descrevem como geralmente seca e persistente no início do quadro, permanecendo inalterada e desaparecendo ao final do tratamento, no entanto, a sua causa ainda necessita ser esclarecida. Napier (1946 apud DUARTE; CORBETT, 1984) sugeriu que seria decorrente da compressão do nervo vago pelo baço devido à esplenomegalia, enquanto que Gonçalves et al. (2003) associaram a tosse à broncopneumonia, uma das principais complicações encontradas e responsável por 66,7% dos óbitos (QUEIRÓZ, 2004). O envolvimento pulmonar tem sido descrito em pacientes coinfectados pela *Leishmania* e pelo HIV (RUSSO et al., 2003). Nestes pacientes, habitualmente observam-se achados atípicos, como nódulo pulmonar solitário, efusões pleurais, adenomegalias mediastinais. Pacientes coinfectados costumam apresentar doença mais grave, com aumento da carga parasitária, sintomatologia muitas vezes atípica por localização dos parasitas em órgãos que usualmente não são acometidos pela LV, como esôfago, estômago, adrenal, sistema nervoso central (BORGES et al., 1999). Devido à associação de AIDS e LV (WHO/OMS, 1998), o MS recomenda realizar sorologia para HIV em todos os casos de LV.

A pneumonite intersticial é a principal alteração histológica pulmonar. Duarte, Matta e Corbett (1989) encontraram espessamento de septos intra-alveolares de forma difusa, intensa infiltração celular com formas amastigotas raras ou inexistentes em fragmentos pulmonares obtidos por autópsia de pacientes com LV. A identificação de material antigênico no septo confirmou a correspondência entre pneumonite intersticial e LV. Este processo inflamatório intersticial explicaria, então, a tosse persistente e também poderia ser um fator determinante para crescimento bacteriano e infecção. Sintomas respiratórios no momento da internação foram relacionados com pior prognóstico em crianças (ALVARENGA et al., 2010; BRAGA, 2007), possivelmente em função de infecção pulmonar existente.

Posteriormente, a presença de pneumonite intersticial em pacientes portadores LV foi confirmada, por Costa e Cerri (1999), através da realização de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Este é o método utilizado na detecção de doença intersticial crônica difusa do pulmão, que permite boa correlação com a anatomopatologia (SILVA et al., 2013). Os achados tomográficos encontrados com maior frequência foram opacidades reticulares e em "vidro fosco", representando o acometimento do interstício parenquimatoso.

Mais recentemente, o perfil imunológico da pneumonite intersticial foi descrito por Tuon et al. (2009). Os pesquisadores analisaram amostras de tecidos pulmonares obtidos por autópsia de pacientes que morreram após hospitalização por leishmaniose visceral. A resposta imune *in situ* foi estudada através da contagem de células, análise de citocinas e estudo imuno-histoquímico de marcadores fenotípicos. Os resultados foram comparados com um grupo controle. Encontraram um número mais elevado de macrófagos intersticiais do que alveolares, um maior número de células T CD57 e de células T CD8, uma contagem similar de células T CD4+, predomínio de células coradas com IL-4 e IL-10, menor número de células coradas com IFN- γ (FIGURA 4). Os achados sugeriram um padrão de resposta imunológica do tipo Th2, com pobre ativação de macrófagos, expresso pelo baixo número de células coradas com IFN- γ , em comparação ao aumento do número de células coradas com IL-4 e IL-10 (FIGURA 5). Tal padrão é consistente com a resposta imune vista em outros órgãos na LV. A presença de um processo inflamatório intersticial e a pobre resposta macrofágica pode predispor a infecção pulmonar em pacientes com LV.

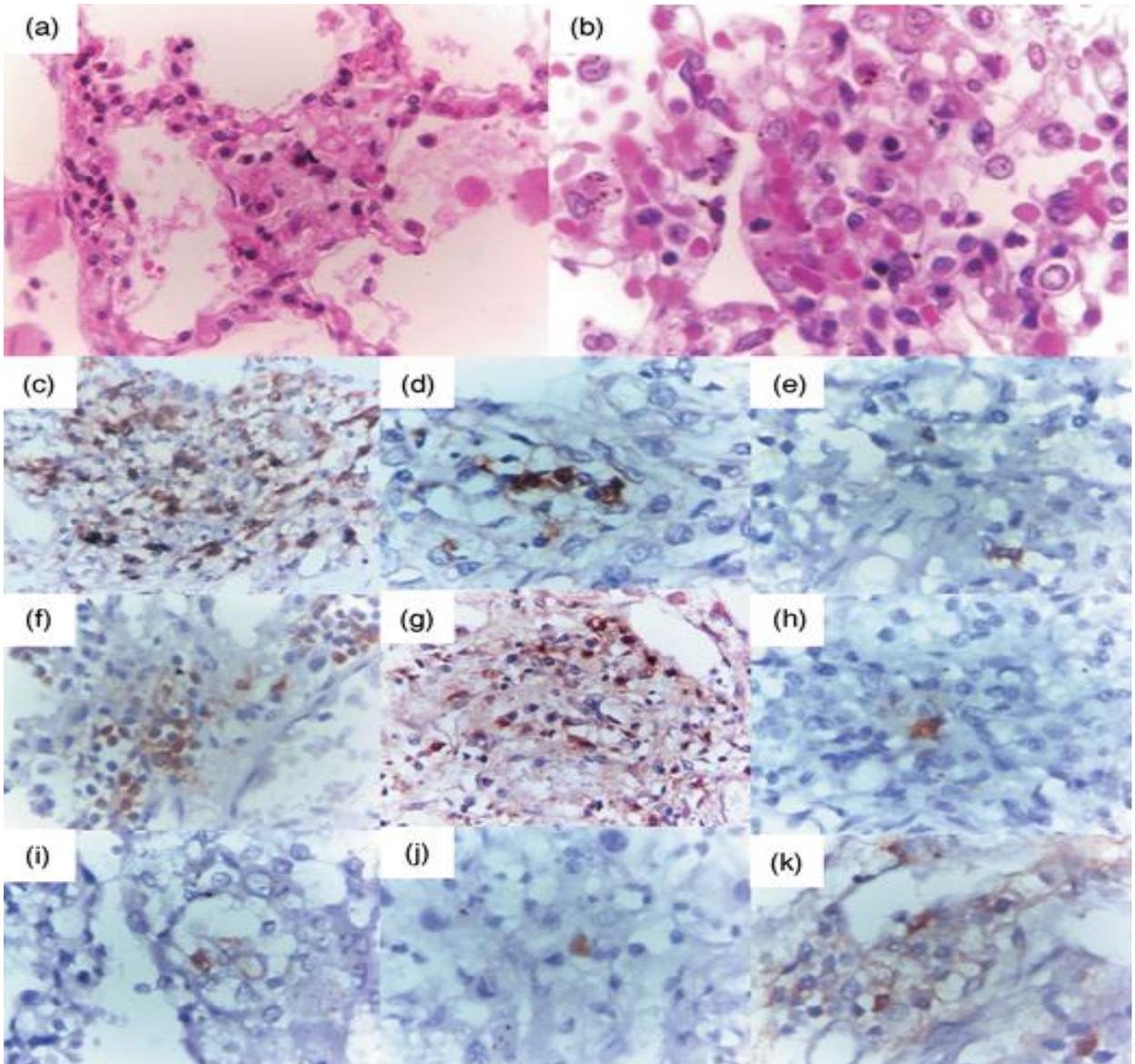


Figura 5 - Pneumonite intersticial na LV

(a) Infiltrado intersticial mostrando células mononucleares (HE-400×); (b) Infiltrado intersticial mononuclear (HE-1000×); (c) Macrófagos no espaço intersticial (anti-CD68, 400×); (d) Células CD4 (anti-CD4, 400×); (e) Células NK (anti-CD57, 400×); (f) Linfócitos B (anti-CD20, 400×); (g) células CD8 (anti-CD8, 400×); (h) IL-10 (anti-IL10, 400×); (i) IL-4 (anti-IL4, 400×); (j) IFN- γ (anti-IFN- γ , 400×); (k) TNF- α (anti-TNF, 400×).

Fonte: Tuon et al. (2009)

2.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

A avaliação funcional respiratória auxilia na definição do diagnóstico, na quantificação dos distúrbios ventilatórios e no acompanhamento das doenças respiratórias (RODRIGUES et al., 2002). Os testes mais importantes no estudo da função pulmonar são:

- Espirometria;

- Medida dos volumes pulmonares, da resistência e complacência das vias aéreas;
- Testes de broncoprovocação;
- Medidas seriadas do pico de fluxo expiratório (PFE);
- Oximetria transcutânea.

Aqui apresentar-se-á apenas a espirometria, por ter sido o método utilizado no presente estudo.

2.3.1 Espirometria

A espirometria é um método consagrado de análise da função pulmonar, considerado o exame com a melhor relação entre o custo e o benefício para essa finalidade. Pode ser o primeiro exame a indicar a presença de doença pulmonar. Apesar de ser diagnóstica em pacientes com sinais ou sintomas associados ao aparelho respiratório, raramente leva a um diagnóstico etiológico, de acordo com a American Thoracic Society (ATS, 1995).

Obtém-se espirometria ao solicitar ao paciente que este realize inspiração forçada máxima, seguida, sem interrupção, de expiração rápida e forçada, durante, no mínimo, seis segundos. Recomenda-se, conforme normas da ATS, que cada teste seja repetido três vezes, no mínimo, para assegurar-se de que não há erros, sobretudo por falta de compreensão do paciente. Por intermédio dessas manobras, é possível determinar valores estáticos (volumes e capacidades) e valores dinâmicos (fluxos).

2.3.1.1 Interpretação

A escolha e análise dos valores de referência dependem de vários fatores: sexo, altura, peso, idade e raça. No Brasil, a raça não tem influência significativa. Sexo, estatura e idade são os itens que melhor determinam as equações de regressão utilizadas para construir as tabelas de referência para espirometria (SILVA et al., 2005). A interpretação dos resultados deve ser feita através da comparação com valores de referência pré-estabelecidos, baseados em dados mais aproximados possíveis da população em estudo. Nos EUA, as equações de Crapo et al. (1981) e Knudson et al. (1983) são as mais utilizadas para adultos e Polgar (1971), em crianças. No Brasil, as tabelas de Pereira et al. (1992) e Mallozi (1995) são as recomendadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Em conformidade com os critérios da ATS, considera-se o nível percentual de 80%, com relação aos valores previstos para sexo, altura e sexo, como limite inferior

da normalidade para os parâmetros: pico de fluxo expiratório (PFE), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF. Para o fluxo expiratório forçado entre os 25-75% da CVF (FEF25-75%), o limite inferior é de 70%.

Dentre os distúrbios possíveis identificados através da espirometria, enquadram-se os padrões obstrutivo e restritivo, ou a combinação de ambos, o padrão misto (TABELA 1).

- **Distúrbio ventilatório restritivo (DVR):** capacidade vital forçada reduzida na presença de causa potencial para restrição. A relação VEF1/CVF é normal ou aumentada. É o padrão ventilatório observado em doenças inflamatórias pulmonares.
- **Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO):** caracterizado pela redução do VEF1 (<80%) e da relação VEF1/CVF. Corresponde ao padrão ventilatório da asma brônquica.
- **Distúrbio ventilatório misto (DVM):** quando a redução da CVF é maior que a esperada para uma causa obstrutiva. Segundo Pereira et al. (1996), a diferença entre VEF1 e CVF $\leq 12\%$ indica distúrbio misto e diferença entre 12% e 25%, indica distúrbio obstrutivo com redução da CFV.

Tabela 1 - Classificação dos distúrbios ventilatórios

DISTÚRBIO VENTILATÓRIO	CVF	VEF1	VEF1/CVF
Restritivo	Reduzida (<80%)	Reduzido (<80%)	Normal (>75%)
Obstrutivo	Normal	Reduzido sem resposta ao BD*	Reduzida
Misto	Redução > esperada para DVO**	Reduzido	Reduzida

Fonte: autoria própria

*BD: broncodilatador; **DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo

A espirometria também permite classificar a gravidade do distúrbio da função pulmonar (TABELA 2) e auxiliar no diagnóstico, bem como na condução terapêutica do paciente. A fim de que um laudo técnico-funcional correto seja proposto com maior segurança, deve-se considerar, dentre outros aspectos, em associação com os valores obtidos, a avaliação física e o histórico clínico do paciente.

Tabela 2 - Classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios

GRAVIDADE	CVF % do previsto	VEF1 % do previsto	VEF1/CVF % do previsto
Leve	60 (LI) *	60 (LI)	60 (LI)
Moderada	51-59	41-59	41-59
Acentuada	<51	<41	<41

Fonte: Pereira et al. (1996, p.146)

*Limite inferior

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Avaliar alterações respiratórias clínicas e funcionais em pacientes portadores de leishmaniose visceral.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os sintomas respiratórios em pacientes portadores de leishmaniose visceral;
- Determinar a frequência de alterações espirométricas em pacientes portadores de leishmaniose visceral;
- Descrever a radiologia pulmonar em pacientes portadores de leishmaniose visceral;
- Associar sintomas respiratórios com alterações espirométricas em pacientes portadores de leishmaniose visceral.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Este estudo descritivo teve delineamento transversal não comparado.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado nas enfermarias de pediatria e de infectologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). O HU encontra-se no município de Aracaju, capital do Estado do Sergipe, localizado na Região Nordeste do Brasil. É referência em doenças infecciosas e parasitárias para o Estado de Sergipe e cidades vizinhas dos Estados de Bahia e Alagoas. Possui boa logística para captação de pacientes e infra-estrutura para o diagnóstico e o tratamento da LV.

Conforme dados do Censo Demográfico 2010, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Sergipe ocupa uma área de 21.915 km² e possui população estimada de 2.068.017 habitantes, distribuídos em 75 municípios. A maior parte da população vive em áreas urbanas (73,5%). Aracaju, a cidade mais populosa, possui uma população de 571.149 habitantes.

4.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO

4.3.1 Amostra

Foi utilizada uma amostra não probabilística de indivíduos selecionados de forma consecutiva. Foram estudados portadores de LV admitidos no HU-UFS no período de julho de 2013 a julho de 2014. O diagnóstico de LV foi realizado por meio do teste rápido imunocromatográfico rK39 Kalazar Detecte e da pesquisa do parasito através do exame direto do esfregaço de punção da medula óssea. Foram arrolados 35 pacientes durante o período de estudo. Dois foram excluídos (um porque faleceu precocemente e outro porque a gravidade do quadro não permitiu a realização dos procedimentos propostos).

4.3.2 Critérios de inclusão

Fizeram parte do estudo pacientes com diagnóstico confirmado de LV. Para a confirmação diagnóstica, realizou-se pesquisa do parasito em aspirado de medula óssea ou teste rápido imunocromatográfico rK39, atendendo ao critério diagnóstico clínico laboratorial definido pelo MS (BRASIL, 2011): encontro do parasito no exame parasitológico direto ou cultura; reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos; testes imunocromatográficos, comumente conhecidos como teste rápido, que utilizam antígenos recombinantes.

4.3.3 Pacientes eleitos para realização da espirometria

Não tabagistas; ausência de doença pulmonar pré-existente; pacientes sem comorbidade que levasse a alteração ou disfunção respiratória; paciente que não fizesse uso de medicação que pudesse levar a alteração ou disfunção respiratória; ausência de contraindicações para realização do teste de função pulmonar, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia (angina recente, crise hipertensiva grave, edema pulmonar, aneurisma de aorta torácica); idade superior a seis anos.

4.4 PROCEDIMENTOS

Os pacientes e/ou responsáveis foram abordados na enfermaria do HU-UFS e receberam explicação a respeito da pesquisa e de seus métodos. Após a concordância em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Realizou-se, em todos os pacientes, avaliação clínico-epidemiológica através de uma ficha de avaliação individual elaborada pela investigadora do estudo (APÊNDICE B), contendo identificação, história familiar, história mórbida progressiva, história da doença atual, uso de medicamentos e características relacionadas ao tabagismo. Em seguida foram feitos exames físicos e avaliação antropométrica. Os achados foram anotados na referida ficha. Posteriormente os pacientes foram encaminhados para realização de radiografia de tórax e espirometria.

A radiografia simples do tórax foi realizada no setor de radiologia do HU-UFS, em duas incidências, nas primeiras 48 horas após a admissão, em todos os pacientes do estudo.

A espirometria também foi feita no serviço de pneumologia do HU. Os pacientes em posição sentada, com a coluna devidamente apoiada em posicionamento de 90° dos joelhos e

quadril com um clipe nasal, foram orientados a realizar uma inspiração máxima seguida de manobra expiratória máxima e forçada. As manobras foram repetidas por, no mínimo, três vezes e, no máximo, cinco vezes, com intervalo de um minuto entre elas, utilizando-se a melhor curva obtida. O exame foi realizado até o terceiro dia do início do tratamento específico para LV. Os valores foram expressos em litros (L), litros/minuto (L/min) e porcentagens do predito, calculados de acordo com sexo, idade, peso, altura e classificados de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, 2002) em:

- a) **Normais:** CVF, VEF1, VEF1/CVF maior ou igual ao limite inferior.
- b) **Restritivos:** CVF menor que o limite inferior, VEF1/CVF maior ou igual.
- c) **Obstrutivos:** CVF maior ou igual limite inferior, VEF1/CVF menor que o limite inferior.
- d) **Mistos:** CVF e VEF1/CVF menores que o limite inferior e ausência de normalização após o broncodilatador.

4.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS

4.5.1 Variáveis demográficas

- a) Gênero – masculino ou feminino.
- b) Idade – expressa em anos.
- c) Procedência – município de residência.
- d) Naturalidade – município de nascimento.
- e) Tabagismo – nunca fumante, ex-fumante, fumante atual.
- f) Estado nutricional – eutrófico, peso abaixo do normal, sobrepeso e obesidade.
- g) Tempo de evolução da doença – expresso em dias.
- h) Coinfecção por HIV

4.5.2 Variáveis doença

- a) Febre
- b) Esplenomegalia
- c) Hepatomegalia
- d) Palidez
- e) Tosse

- f) Taquipnéia
- g) Hemoptise
- h) Dor torácica

4.5.3 Variáveis espirométricas

- a) CVF - volume expirado com esforço máximo e o mais rapidamente possível, a partir de uma inspiração máxima.
- b) VEF1 - volume expirado no primeiro segundo da CVF.
- c) VEF1 / CVF – relação entre o VEF1 e a CVF.
- d) FEF25-75% - fluxo entre 25% e 75% da CVF.

4.5.4 Variáveis radiológicas

- a) Radiografia normal
- b) Radiografia alterada

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se uma análise exploratória dos dados. As variáveis quantitativas foram descritas por média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão. Para as variáveis qualitativas utilizou-se frequências simples (n) e relativas (%), com respectivo intervalo de confiança (IC) para 95%, quando pertinente. Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis relevantes para o estudo, a saber: características sociodemográficas, história da doença, exame físico, resultados da espirometria e da radiografia de tórax. As variáveis espirométricas foram consideradas como numéricas (utilizando-se as respectivas unidades de valor da CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF₂₅₋₇₅). As radiografias de tórax foram descritas em normais ou alteradas, de acordo com o laudo expedido pelo radiologista.

A estimativa do IC 95% foi realizada mediante a técnica de “bootstrap”, conforme preconizado em Chernick (2008). Utilizou-se o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 21.0, para os testes.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi realizada segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/2012).

O projeto, depois de aceito pela orientadora da pesquisa e autorizado pela diretoria de ensino e pesquisa do HU-UFS, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFS, aprovado sob CAE 14521913.3.0000.5546.

Os pacientes com mais de 18 anos e os responsáveis pelos pacientes com menos de 18 anos assinaram o TCLE, no qual consta: o objetivo do estudo; os procedimentos de avaliação; os riscos e benefícios; o caráter de voluntariedade da participação do sujeito; e a responsabilidade por parte do avaliador, tendo sido respeitada a privacidade e a total confiabilidade dos dados.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra consistiu de 33 pacientes com a seguinte distribuição etária: metade dos pacientes possuía idade até 14 anos; as crianças até três anos de idade representaram 25% do total dos pacientes; e 25% dos indivíduos possuíam idade superior a 35 anos e seis meses. Salienta-se que 10% dos pacientes possuíam mais de 52 anos e sete meses. Na totalidade dos pacientes houve predominância do sexo masculino (72,7%) em relação ao sexo feminino (27,3%).

Em metade dos pacientes o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o internamento foi de até 30 dias, com mínimo de 11 e máximo de 360 dias. Os sintomas iniciaram em até 16 dias antes do internamento em 25% dos pacientes. Por outro lado, em outros 25%, os primeiros sintomas apareceram 162 dias antes da admissão hospitalar. Foram considerados eutróficos 29 pacientes, dois apresentaram sobrepeso e outros dois peso abaixo do normal. Somente um paciente declarou-se ex-fumante, demais declararam nunca ter fumado. (TABELA 3).

Tabela 3 - Dados demográficos dos pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.

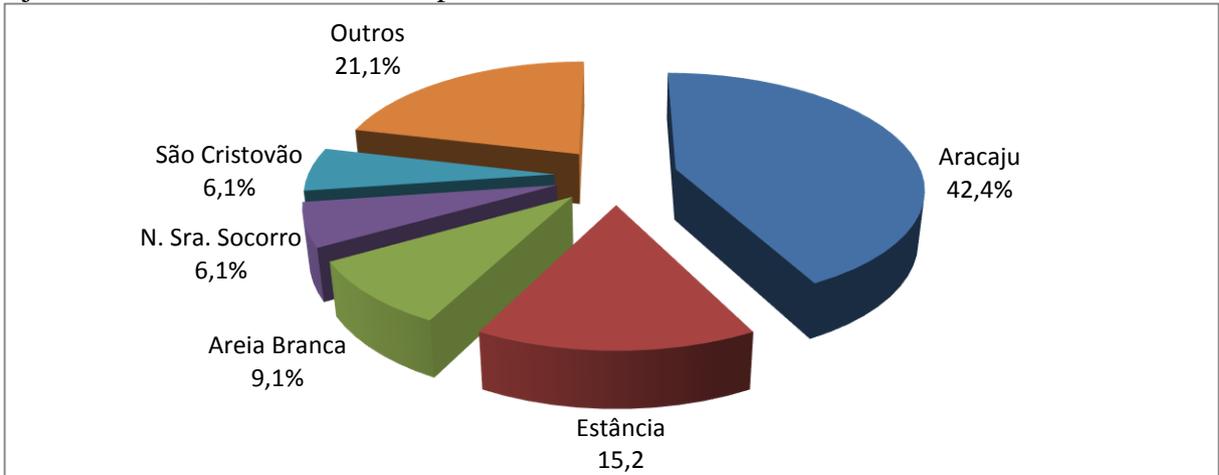
VARIÁVEL	N (33)	%
Idade (Mediana; q1; q3) ¹	(14; 0,8; 34,5)	..
Sexo		
M	24	72,7
F	9	27,3
Tempo do início dos sintomas (Mediana; q1; q3) ¹	(30; 13,6; 57,5)	..
Tabagismo		
Nunca fumante	32	96,9
Ex-fumante	1	3
Classificação nutricional		
Eutrófico	29	87,8
Peso abaixo do normal	2	6,1
Sobrepeso	2	6,1

¹Idade e tempo de início dos sintomas expressos em mediana; primeiro quartil; terceiro quartil.

Fonte: autoria própria

A maior parte dos pacientes foi procedente de Aracaju, seguindo de Estância, Areia Branca, Nossa Senhora do Socorro e São Cristóvão. Os demais (21,1%) foram procedentes de outros dez municípios distintos (GRÁFICO 1).

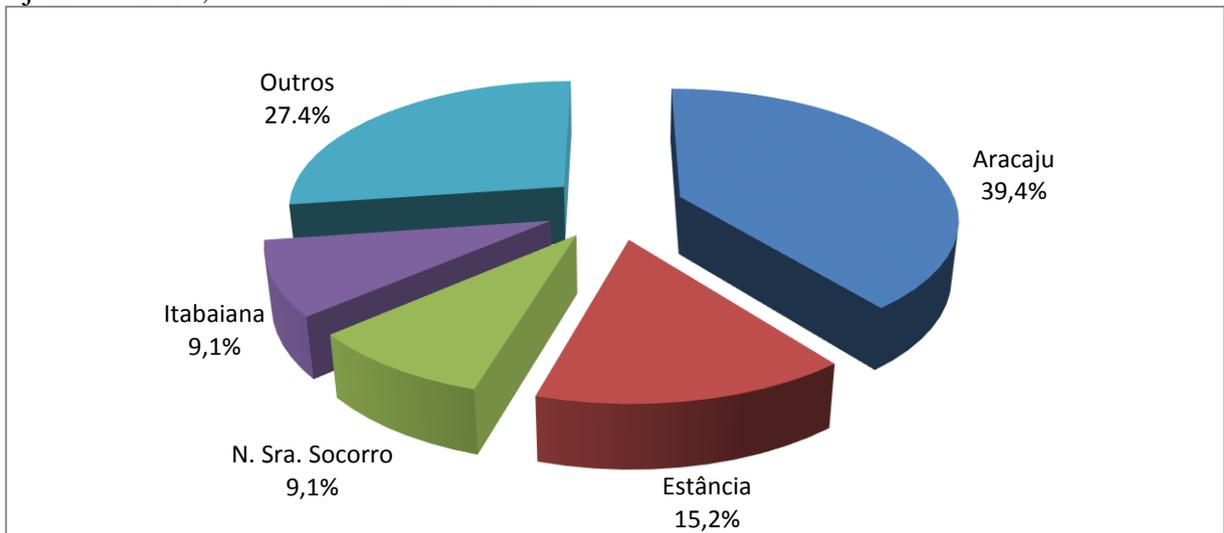
Gráfico 1 - Distribuição dos casos de LV estudados no HU-UFS no período de julho de 2013 a julho de 2014, de acordo com a procedência.



Fonte: Própria pesquisa

Distribuição semelhante foi verificada para a naturalidade, com 39,4% pacientes nascidos em Aracaju; e naturais de Estância, Itabaiana, Nossa Senhora do Socorro, respectivamente, 15,2%, 9,1%, e 9,1% dos pacientes. O restante (27,4%) nasceu em outros nove municípios diferentes (GRÁFICO 2).

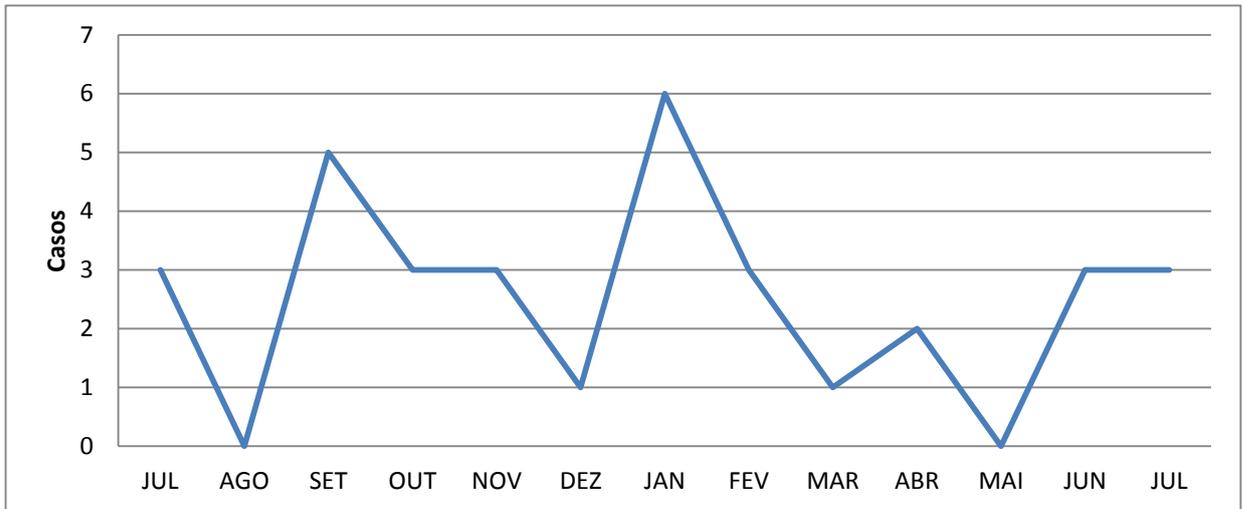
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de LV estudados no HU-UFS no período de julho de 2013 a julho de 2014, de acordo com a naturalidade.



Fonte: Própria pesquisa

O maior número de casos (6) ocorreu no mês de janeiro. A distribuição dos casos ao longo dos meses está apresentada no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Distribuição dos casos de LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho 2014.



Fonte: Própria pesquisa

O teste rápido rk39 apresentou resultado positivo em 97% dos pacientes (IC95% 90,9-100). A positividade do mielograma foi de 64,7% (11/17), com IC95% 41,2-88.

A triagem sorológica para o HIV foi solicitada por ocasião da admissão. Não foi detectada coinfeção HIV/*Leishmania* na amostra pesquisada.

5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A frequência de manifestações respiratórias foi de 42% (14/33), com IC95% de 27,3-54,6. O sintoma respiratório mais observado foi a tosse (39,4%), seguido de taquipnéia (12,1%). A hemoptise foi vista em dois pacientes (6,1%). A taquipnéia esteve sempre associada à tosse. Um paciente manifestou hemoptise sem nenhuma outra queixa respiratória. Dor torácica não foi encontrada.

As manifestações gerais observadas, em ordem de frequência, foram: esplenomegalia, febre, hepatomegalia e, por último, palidez cutânea e mucosa. Na tabela 4 estão descritas as manifestações respiratórias e principais manifestações gerais encontradas nos pacientes do estudo.

Tabela 4 - Principais manifestações clínicas dos pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	N (33)	%	IC 95%*
Sintomas respiratórios			
Tosse	13	39,4	24,2-57,6
Taquipnéia	4	12,1	3-24,2
Hemoptise	1	6,1	0,0-15,2
Dor torácica	-	-	100-100
Sintomas gerais			
Esplenomegalia	33	100	100-100
Febre	32	97	90,9-100
Hepatomegalia	31	93,9	84,8-100
Palidez	28	84,8	69,7-97,0

Fonte: Autoria própria.

*O IC para 95% foi estimado por meio da técnica de bootstrap, baseado em 1000 com reposição.

5.3 RADIOGRAFIA DE TÓRAX

O radiologista descreveu alterações radiológicas em quatro (12,2%) pacientes. Os resultados das radiografias são encontrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultado das radiografias de tórax do pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX	MÉDICO 2 N (%)
Alterado	4 (12,2)
Opacidade em lobo médio	1 (3)
Opacidade segmentar	1 (3)
Bronquiectasia com derrame pleural ipsilateral	1 (3)
Espessamento peribroncovascular	1 (3)
Normal	29 (87,8)

Fonte: Autoria própria.

5.4 ESPIROMETRIA

A espirometria foi possível ser realizada em 16 dos 33 pacientes do estudo que atenderam aos critérios de eleição para a realização do referido exame. Os demais (17) não realizaram a prova de função pulmonar pelas seguintes razões: (i) idade inferior a seis anos, (ii) dificuldade em realizar as manobras de forma satisfatória, (iii) gravidade do caso não permitiu o deslocamento. A frequência de alterações espirométricas encontradas nos pacientes com LV foi de 56,3% (IC95% de 31,3-81,3). O distúrbio ventilatório mais observado foi o restritivo (37,3%). O segundo distúrbio mais frequente foi o misto (12,5%) e, por último, a disfunção pulmonar obstrutiva (6,3%). A Tabela 6 mostra a classificação espirométrica dos pacientes.

Tabela 6 - Resultados das espirometrias dos pacientes internados com LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.

ESPIROMETRIA	N (16)	%	IC 95%
Distúrbio ventilatório restritivo	6	37,3	18,8-62,5
Distúrbio ventilatório misto	2	12,5	0,0-31,3
Distúrbio ventilatório obstrutivo	1	6,3	0,0-18,8
Normal	7	43,8	18,8-68,8

Fonte: autoria própria

A média de todas as variáveis espirométricas estudadas, a saber, VEF1, CVF, VEF1/CVF, FEF25-75%, foi abaixo dos valores esperados para os pacientes. A tabela 7 mostra os valores espirométricos máximos e mínimos, médios previstos para os pacientes, assim como os valores encontrados.

Tabela 7 - Valores espirométricos medidos e previstos em indivíduos internados por LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.

VALORES ESPIROMÉTRICOS	VALORES MEDIDOS PRÉ-BD	VALORES MEDIDOS PÓS-BD	VALORES PREVISTOS
VEF1 (L)			
Média ± DP	2,4 ± 0,8	2,6 ± 0,8	3,2 ± 0,9
Mínimo	1,1	1,1	1,4
Máximo	3,6	3,9	4,4
CVF (L)			
Média ± DP	2,9 ± 0,9	3 ± 0,9	3,8 ± 1,2
Mínimo	1,3	1,2	1,5
Máximo	4,0	4,1	5,6
VEF1/CVF (%)			
Média ± DP	81,9 ± 6,5	86,1 ± 7	86,8 ± 4,8
Mínimo	65	68	80
Máximo	92	95	94
FEF 25-75% (L/s)			
Média ± DP	2,8 ± 1,3	3,1 ± 1,2	3,6 ± 1,4
Mínimo	1,0	1,1	1,8
Máximo	4,7	4,9	5,6

Fonte: Autoria própria.

Legenda: BD= broncodilatador; CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF1/CVF = razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada e FEV25-75% = fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF.

A presença de alterações respiratórias funcionais não foi relacionada aos sintomas respiratórios.

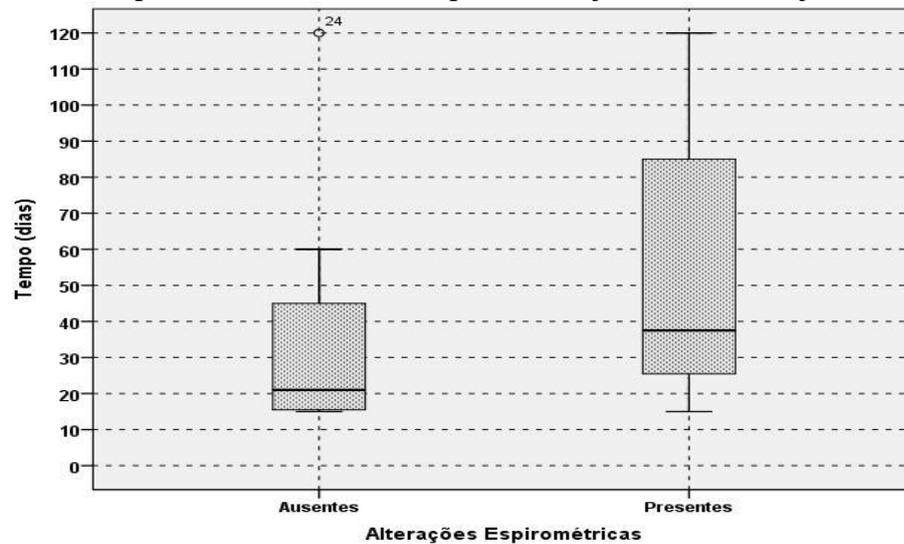
Tabela 8 - Associação entre alterações espirométricas e sintomas respiratórios em indivíduos internados por LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014

VARIÁVEIS	ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS	
	SIM (9)	NÃO (7)
Tosse	42,9%	44,4
Taquipnéia	14,2%	11,1

Fonte: Autoria própria

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização apresentou distribuição diferente entre pacientes com e sem alterações espirométricas. Verificou-se frequência maior de distúrbio ventilatório entre os pacientes com maior tempo entre o início dos sintomas e o internamento (GRÁFICO 4). Este grupo apresentou uma mediana de tempo maior em relação ao grupo sem distúrbio ventilatório. Vale também ressaltar a maior variabilidade dessa variável no grupo sintomático.

Gráfico 4 – Associação entre alterações espirométricas e tempo de início dos sintomas em indivíduos internados por LV no HU-UFS, no período de julho de 2013 a julho de 2014.



Fonte: Própria pesquisa.

6 DISCUSSÃO

A LV é uma doença caracterizada por amplo espectro de manifestações clínicas e comprometimento multisistêmico. A frequência de sintomas respiratórios (42,4%) encontrada no estudo em evidência revela que o pulmão é um órgão envolvido na patogênese dessa parasitose. Ao mesmo tempo, o encontro comum de alterações espirométricas (56,3%) chama atenção para a presença de distúrbio funcional pulmonar durante a infecção pela *leishmania*.

O sintoma respiratório predominante foi tosse. A frequência da tosse, encontrada em 39,4% dos pacientes, foi muito próxima à relatada por Queiróz (2004), em estudo realizado em Recife (42%). Badaró et al. (1986), em pesquisa com pacientes oligossintomáticos no Nordeste brasileiro, relataram a tosse como segundo sintoma mais frequente, atrás apenas da diarreia. Lima (2013), através de revisão sistemática de prontuários de crianças que estiveram internadas no período de janeiro de 2010 até dezembro de 2012 no HU-UFS, encontrou frequência de 42,6% de tosse. Athayde (2003), em Belém, no Pará, descreveu a tosse como seca com duração de uma semana. A presente pesquisa descreveu apenas a presença da tosse. Infelizmente não foi feita sua caracterização no momento da internação, assim como a sua evolução após a instituição do tratamento específico contra a *leishmania*.

O segundo sintoma respiratório mais encontrado foi taquipnéia, presente em quatro pacientes (12,1%) e sempre associada à tosse. Esta associação também foi descrita por Marshall et al (2000). Vale ressaltar um caso não usual de leishmaniose endobrônquica em paciente imunocompetente, manifestada apenas como tosse e dispneia (URBANO-ARANDA, 2013). Hemoptise foi relatada por dois pacientes. Foi único sintoma respiratório relatado por um paciente. Já em um segundo, esteve associada à tosse e taquipnéia. Apesar da frequência de manifestações hemorrágicas em pacientes com LV, a hemoptise também pode ser considerada sintoma respiratório. As manifestações clínicas gerais mais relatadas no nosso estudo correspondem aos sinais clássicos da doença, presentes em grande parte dos pacientes no momento da admissão em Sergipe (GOÉS; JERALDO, 2013), assim como em todo Brasil (OLIVEIRA et al., 2010; PASTORINO et al., 2002; VIEIRA et al., 2014).

A média das variáveis espirométricas estudadas abaixo dos valores esperados para os pacientes, conjuntamente com encontro de distúrbio funcional pulmonar em mais da metade (56,3%) dos pacientes submetidos à espirometria, sugere que pacientes com LV têm alteração da função pulmonar. Como a doença inflamatória pode resultar em distúrbio ventilatório funcional, particularmente restritivo (COSTA; VIEIRA, 2001), a predominância deste distúrbio (37,3%) em nossos pacientes leva a crer que a pneumonite intersticial, já sabidamente existente

na LV (DUARTE; MATTA; CORBETT, 1989), seja responsável pelo comprometimento funcional pulmonar. A relação verificada entre o maior tempo de evolução da doença e a presença de distúrbio ventilatório corrobora a sua associação com a pneumonite. O processo inflamatório do trato respiratório inferior provoca desarranjo alveolar. A progressão do comprometimento pulmonar leva a uma fase de fibrose intersticial, distorção do parênquima e perda de unidades alveolocapilar, comprometendo funcionalmente o pulmão. Essa evolução fisiopatológica justificaria a observação de frequência maior de distúrbio ventilatório nos pacientes do estudo com um maior tempo de evolução da doença. Silva et al. (2013) realizaram espirometria após tratamento da infecção por LV e evidenciaram uma relativa aproximação dos resultados aos valores espirométricos que caracterizam um padrão ventilatório restritivo. Tal evidência permite considerar a realização de teste de função pulmonar também no seguimento dos pacientes, já que as alterações funcionais podem permanecer mesmo após o tratamento.

A maior frequência de alteração restritiva correspondeu ao esperado, porém não causou surpresa o achado de distúrbios mistos e obstrutivos. Quadros de broncoespasmo foram encontrados em 18,7% dos casos durante o internamento por Lima (2013), semelhante ao estudo de Braga (2007), que encontrou em 15,2% dos pacientes. Como nosso estudo não realizou espirometria em pacientes com outras situações que pudessem comprometer a função pulmonar, é provável que tais distúrbios também sejam decorrentes da parasitose.

A sintomatologia respiratória é frequentemente associada à pneumonia (GONÇALVES et al., 2003). Somente 12,2% dos pacientes do estudo apresentaram alterações radiológicas pulmonares ao diagnóstico de LV. Situação semelhante foi descrita por Costa, Pereira e Araújo (1990), em estudo realizado no Piauí. Diamantino (2010) descreveu a síndrome clínica de pneumonia caracterizada por febre e tosse associada à taquipnéia em 12,8% dos pacientes estudados, com inferência de anormalidades na radiografia do tórax em todos os pacientes sintomáticos respiratórios. Sendo a pneumonite intersticial a lesão da LV, a atenção na radiografia do tórax não pode ficar voltada apenas ao processo infeccioso, mas também a busca de alterações características da lesão, que são infiltrados retículos-nodulares periféricos e redução de volume pulmonar.

Merece destaque a ausência de associação entre sintomas respiratórios e alterações espirométricas, sugerindo que o comprometimento funcional pulmonar pode preceder o surgimento de sintomas. Este achado indica que a espirometria, um teste de baixa complexidade direcionado ao estudo funcional respiratório, deve ser inserida na rotina dos portadores de LV, mesmo na ausência de sintomas.

A amostra com metade dos casos distribuídos entre menores de 14 anos e predominância de indivíduos do sexo masculino (72,7%) em relação ao feminino (23,7%), assemelhou-se à publicações anteriores (QUEIRÓZ, 2004; VIEIRA et al., 2014). A maior procedência de pacientes da capital em relação ao interior e à zona rural está em consonância com o padrão epidemiológico de urbanização da LV verificado no Brasil nas últimas duas décadas (BRASIL, 2006a). Muita discussão existe sobre a desnutrição na LV. Alguns estudos sugerem que a desnutrição aumenta o risco de infecção por cepas de *Leishmania* (BADARÓ et al., 1986), enquanto outros não reconhecem esse risco (CALDAS et al., 2002). Neste estudo, peso abaixo do normal foi encontrado em apenas dois pacientes (6,1%).

Nesta investigação, assim como observou Brustoloni (2006), metade dos pacientes teve os sintomas iniciados em até 30 dias antes do internamento. Por outro lado, em ¼ dos pacientes, a internação aconteceu tardiamente, após 162 dias do surgimento dos sintomas. Essa grande variabilidade em relação ao tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização é justificável por ser, a LV, habitualmente uma doença insidiosa, com sintomas iniciais inespecíficos, o que pode dificultar seu diagnóstico. Iniciativas que levem conhecimento sobre LV à população e, sobretudo aos profissionais de saúde, podem mudar essa realidade e melhorar o prognóstico.

O rK39, método diagnóstico usado rotineiramente no HU-UFS, apresentou positividade em 97% dos casos. Na casuística de Xavier-Gomes et al. (2009) foi obtida positividade de 100% neste exame. O desenvolvimento do teste rápido imunocromatográficos, utilizando o antígeno recombinante K39, representou avanço no diagnóstico da LV por ser a imunocromatografia um método simples, preciso, rápido e econômico.

6.1 PERSPECTIVAS

A presente investigação foi pioneira no estudo da função pulmonar em pacientes portadores de LV. Suas limitações, representadas pelo tamanho amostral e pelo desenho metodológico escolhido, que não permitiram estabelecer inferências causais entre as variáveis estudadas, não diminuem o seu valor. Os resultados deste estudo foram relevantes, sobretudo pelo pioneirismo, e também por permitir levantar hipóteses e abrir caminhos para novas pesquisas as quais possibilitem:

- a) Caracterizar os sintomas respiratórios no momento do diagnóstico e durante a evolução da LV;
- b) Realizar estudos espirométricos durante o internamento e após o tratamento da parasitose;
- c) Determinar a causalidade entre a LV e alterações espirométricas;

d) Diagnosticar a doença pulmonar intersticial em pacientes com LV através da realização de tomografia computadorizada de alta resolução, considerada o padrão ouro.

Estes estudos posteriores certamente resultarão em novos conhecimentos que poderão prevenir complicações e minimizar possíveis efeitos crônicos da LV.

7 CONCLUSÕES

- a) A frequência de sintomas respiratórios evidencia comprometimento pulmonar na LV;
- b) A média dos valores medidos de CVF e do VEF1 significativamente menores em comparação à média dos valores previstos e o elevado percentual de alterações espirométricas demonstram a presença de alterações respiratórias funcionais;
- c) A radiografia de tórax foi normal em grande parte dos pacientes. Portanto, a sintomatologia respiratória independe da presença de pneumonia;
- d) A ausência de associação entre sintomas respiratórios e alterações espirométricas sugere que a avaliação funcional não deve ser postergada diante da ausência de sintomas.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, D.G. et al. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 2, p. 194-197, mar./abr. 2010.

ARAÚJO, V.E. et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, p. e1511, 2012.

ATHAYDE, A.S.C. **Forma oligossintomática da leishmaniose visceral americana: aspectos clínicos e soropidemiológicos**. 2003. 94f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Belém.

ATS. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of spirometry – 1994. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 35, p. 152-1107. 1995.

BACELLAR, O. et al. IL-10 and IL-12 are the main regulatory cytokines in visceral leishmaniasis. **Cytokine**, v. 12, n. 8, p. 1228-1231, Aug. 2000.

BADARO, R. et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **J. Inf. Dis.**, v. 154, p. 639-649, 1986.

BORGES, A.S. et al. Concomitância de leishmanioses e infecção pelo HIV: estudo de quatro casos. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n.9, p 713-719, 1999.

BORGOÑA, M.M.; LOPES, R.V. Therapeutic Options for Visceral Leishmaniasis. **Drugs**, v. 73, p. 1863-1888, 2013.

BRAGA, A. S. C. **Fatores associados à evolução clínica da leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005**. 2007. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da criança e do adolescente) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/ECJS7KLPUIJ/alexandre_s_rgio_da_costa_braga.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 out. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**, Brasília, 2011.

_____. Ministério da Saúde. SVS. Departamento de Vigilância epidemiológica. **Leishmaniose Visceral grave: Normas e condutas**. Série A. Normas e manuais técnicos. 1. ed. Brasília: DF, 2006 a.

_____. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1.ed. Brasília: DF, 2006b.

_____. Ministério da Saúde. Resolução 196/96. **O Plenário do Conselho Nacional de Saúde resolve aprovar diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Out. 1996.

BRUSTOLONI, Y. M.; **Leishmaniose visceral em crianças no estado do Mato Grosso do Sul, Brasil**: contribuição ao diagnóstico e ao tratamento. 2006. 144f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Rede Centro-Oeste UnB/UFMG/UFMS, Campo Grande.

CALDAS, A.J.M. et al. Aspectos epidemiológicos da infecção por leishmania l. chagasi em crianças de zero a cinco anos do município de Raposa-MA. **Nursing** (Ed. portuguesa), v. 46, p. 29-34, 2002.

CARAVACA, F. et al. Acute renal failure in visceral leishmaniasis. **Am J Nephrol**, v. 11, n. 4, p. 350-352, 1991.

CASTRO, B.C.; SILVA, J.M. Achados Histopatológicos em Pulmão de Hamsters Experimentalmente Infectados com *Leishmania (Leishmania) Chagasi*, 2009. In: XVI JORNADA ACADÊMICA DE MEDICINA CAMGH-UFMS, Cuiabá. 2009. **Anais...** Cuiabá: UFMS, 2009.

CAVALCANTE, M.H.L. **Leishmaniose visceral americana**: aspectos clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico. 2007. 103f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará.

CHERNICK, M.R. **Bootstrap Methods**: A Guide for Practitioners and Researchers. 2nd Ed. United BioSource Corporation: Newtown, PA, 2008.

COSTA, C.H.N.; PEREIRA, H.F.; ARAÚJO, M.V. Epidemiologia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 24, n. 5, p. 361-372, 1990.

COSTA, C.H.N.; VIEIRA, J.B.F. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, p. 223-228, mar./abr. 2001.

COSTA, J.M.L. et al. Visceral Leishmaniasis in the State of Maranhão, Brazil: Evolution of an Epidemic. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 321-324, Apr-Jun. 1995.

COSTA, N.S.S.; CERRI, G.G. Alterações pulmonares intersticiais na leishmaniose visceral: avaliação pela tomografia computadorizada de alta resolução. **Radiol. Bras**, v. 32. p. 159-167, 1999.

CRAPO, R.O. et al. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ats recommendations. **The American review of respiratory disease**, v. 123, p. 659-664, 1981.

DAHER, E.F. et al. Clinical presentation and renal evaluation of human visceral leishmaniasis (kala-azar): a retrospective study of 57 patients in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 12, n. 4, p. 329-332, Aug, 2008.

DIAMANTINO, T.C.C. **Leishmaniose visceral**: avaliação das repercussões cardiovasculares secundárias à doença e ao tratamento em crianças e adolescentes tratadas com três esquemas terapêuticos. 2010. 177f. Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

DUARTE, M.I.S.; CORBETT, C.E.P. Histopathological and ultrastructural aspects of interstitial pneumonitis of experimental visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 78, n. 5, p. 683-688, 1984.

DUARTE, M.I.S; MATTA, V.R.L; CORBETT, C.E.P. Interstitial pneumonitis in visceral leish-maniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 83, p. 73-76, 1989.

DUTRA, M. et al. Renal involvement in visceral leishmaniasis. **Am J Kidney Dis**, v. 6, n. 1, p. 22-27, July 1985.

GOÉS, M.A.O.; JERALDO, V.L.S. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência. **Rev Bras Clin Med.**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 227-231, jul./set. 2013.

GÓES, M.A.O.; MELO, C.M.; JERALDO, V.L.S. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 298-307, 2012.

GONÇALVES, R. et al. Pneumonia intersticial em cães naturalmente infectados com *Leishmania (Leishmania) chagasi*: estudo histopatológico e morfométrico. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 54, n. 3, p. 45-53, 2003.

KAFETZIS, D.A. An overview of paediatric leishmaniasis. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 49, n. 1, p. 31-38, Jan. 2003.

KNUDSON, R.J. et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. **Am Rev Respir Dis**. v. 127, n. 6, p. 725-734, June 1983.

LIMA, S.C.F.; **Caracterização clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos internados com diagnóstico de leishmaniose visceral em um hospital universitário**. 2013. 103f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública), Universidade Americana, Asunción – Py.

MALLOZI, M.C. **Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo**. São Paulo: UNIFESP, 1995.

MANSON-BAHR, P.E.C.; APTED, F.I.C. Leishmaniasis. In: MANSON-BAHR; APTED, F.I.C. (Ed.). **Manson's Tropical Diseases**. London: Bailliere Tindall, 1982. p. 93-115.

MARSHALL, B.G. et al. Bronchopulmonary and Mediastinal Leishmaniasis: an unusual clinical presentation of leishmania donovani infection. **Clin Infect Dis.**, v. 30, p. 764-769, 2000.

MURRAY, H.W. et al. Advances in leishmaniasis. **The Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561-1577, Oct. 2005.

NETO, V.A. Visceral leishmaniasis with an incubation period of at least 4 years. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 20, n. 5, p. 312-314, Sep./Oct. 1978.

OLIVEIRA, A.L. et al. Emergent outbreak of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 5, p. 446-450, Sep./Oct. 2006.

OLIVEIRA, J.M. et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 2, p. 188-193, mar./abr. 2010.

PASTORINO, A.C. et al. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. **J Pediatr**, v. 78, n. 2, p. 120-127, Mar./Apr. 2002.

PEARSON, R.D. et al. Visceral leishmaniasis: a model for infection-induced cachexia. **Am J Trop Med Hyg**, v. 47, n. 1, p. 8-15, 1992.

PEREIRA, C.A.C. et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira. **J Pneumol**, v. 18, p. 10-22, 1992.

PEREIRA, C.A.C. et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **J Pneumol**, v. 22, p. 105-164, 1996.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia Teoria e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

QUEIRÓZ, M.J.A. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004.

REY, L.C. et al. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. **J Pediatr (Rio J)**, v. 81, n. 1, p.73-78, Jan./Feb. 2005.

RODRIGUES, J.C. et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. **J Pneumol**, v. 28, Suppl 3, out. 2002.

RUSSO, R. et al. Visceral leishmaniasis in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 97, Suppl 1, p. 99-105, Out. 2003.

SALGADO-FILHO, N. et al. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 2, 2003.

SAPORITO, L. Host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. 572-576, Aug. 2013.

SBPT. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol**, v. 28, n. 3. 2002.

SBPT. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais. **J Bras Pneumol.**, v. 38, Suppl. 2, p. S1-S133, jun. 2012.

SHIDDO, S. et al. Visceral leishmaniasis in Somalia: prevalence of markers of infection and disease manifestations in a village in an endemic area. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, p. 361-365, 1995.

SILVA, A.O. et al. Chronic adaptations on lung function in individuals infected with Visceral Leishmaniasis. **Fisioter. Mov.**, Curitiba, v. 26, n. 2, p. 403-411, Abr./Jun. 2013.

SILVA, C.I.S.; MULLER, N.L. Modelo de interpretação da tomografia computadorizada de alta resolução no diagnóstico diferencial das doenças intersticiais crônicas. **Radiol Bras**, v. 38, n. 2, São Paulo mar./apr. 2005.

SILVA, L.C.C. et al. Espirometria na prática clínica. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 49, n. 3, p. 183-194, jul./set. 2005.

TAVARES, L.M.; TAVARES, E.D. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da leishmaniose visceral em Sergipe. **Inf epidemiol SUS**, v. 8, n. 1, p. 47-52, 1999.

TUON, F.F. et al. In situ immune responses to interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. **Parasite Immunol**, v. 31, n. 2, p. 98-103, Feb. 2009.

URBANO-ARANDA, Y. et al. A Very Unusual Cause of Persistent Cough Diagnosed by Bronchoscopy. **Respiration**, v. 84, p. 246-249, 2012.

VIEIRA, C.P. et al. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012 **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, n. 3, p. 350-358, May./June 2014.

WHO/OMS, 1998. Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/ Acesso em: 15 out. 2014

_____. World Medical Association Declaration of Helsinki. Adotada na 18ª Assembleia Médica Mundial, Helsinki, 1964, e revisada pela 48ª Assembleia Médica Mundial, Republica da África do Sul, 1996.

XAVIER-GOMES, L.M. et al. Características clínicas e epidemiológicas da Leishmaniose Visceral em crianças internadas em um Hospital Universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 4, n. 12, p. 549-555, dez. 2009.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PARA PACIENTES E PAIS OU RESPONSÁVEIS DE PACIENTES MENORES DE 18 ANOS

TÍTULO da PESQUISA: Avaliação das alterações pulmonares na Leishmaniose Visceral

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO E DO RESPONSÁVEL

1. NOME DO PACIENTE: _____
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO: _____
 ENDEREÇO: _____ Nº _____
 BAIRRO: _____ CIDADE _____
 CEP _____ TEL: () _____

2. PAIS OU RESPONSÁVEL LEGAL _____
 GRAU DE PARENTESCO _____
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: _____ SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO _____
 ENDEREÇO: _____ Nº _____
 BAIRRO: _____ CIDADE _____
 CEP _____ TEL: () _____

INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Sergipe

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Dra. Ana Jovina Barreto Bispo (9984-0454)

DATA DE PREENCHIMENTO: _____

Para que o (a) senhor (a) seja completamente informado sobre a natureza, os objetivos e os procedimentos que serão realizados durante o seu desenvolvimento, apresentamos este termo. Por favor, faça quaisquer perguntas e tire todas as dúvidas que tiver antes de concordar em participar deste estudo.

OBJETIVO DO ESTUDO: Neste estudo avaliaremos as alterações pulmonares que possam ocorrer no Calazar. Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo melhorar os conhecimentos a respeito da leishmaniose visceral.

DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS: Realizaremos um exame para determinar a entrada e saída do ar nos pulmões momento do diagnóstico e após o término do tratamento e outro exame radiológico.

DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS NOS PROCEDIMENTOS: A espirometria nem leva a riscos.

BENEFÍCIOS: Não há benefício específico e imediato você, porém esse estudo melhorará os conhecimentos a respeito da leishmaniose visceral, beneficiando pacientes futuros.

GARANTIA DE ACESSO: Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os pesquisadores envolvidos na pesquisa estarão disponíveis para o seu atendimento. Participam desse estudo o Dra. Luiza Doria e a Dra. Ana Jovina, que podem ser encontrados no endereço: Rua Claudio Batista, s/n, Hospital Universitário, Bairro Sanatório, Aracaju, telefone 2105-1700. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário É garantida a liberdade

de não participação ou da retirada de consentimento a qualquer momento do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE: As informações obtidas serão analisadas em conjunto, não sendo divulgada a identificação e dados que identifiquem o paciente. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
DESPESAS E COMPENSAÇÕES: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

COMPROMISSO DO PESQUISADOR: O material coletado será utilizado somente para a pesquisa. Os resultados dos exames, assim como as imagens, poderão ser utilizados posteriormente, pelo pesquisador, para fins acadêmicos.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Avaliação das alterações pulmonares na Leishmaniose Visceral**”. Eu discuti com o Dra. Luiza Dória e/ou Dra Ana Jovina sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL**IDENTIFICAÇÃO**

Nome:		Sexo: M () F ()
Data de Nascimento:	Idade:	
Procedência:	Naturalidade	
Endereço: n°		
Bairro:	Cidade:	
Filiação: _____ _____		

HISTÓRIA FAMILIAR

PAI: idade _____ Profissão _____ Escolaridade _____ Fumante () S () N	
MÃE: idade _____ Profissão _____ Escolaridade _____ Fumante () S () N	
Número de irmãos:	Posição entre irmãos:
Renda familiar: _____ salários	Condições de moradia:
Outras pessoas fumantes habitam o mesmo domicílio? () S () N	

HISTÓRIA PREGRESSA (CRIANÇAS)

Parto: () Normal () Cesáreo	Peso ao nascer:	Estatura ao nascer:	Duração gestação
Intercorrências ao nascimento:			
Alimentação: AME _____ m AMP _____ m MISTO _____ m			
Vacinação:			
Doença Broncopulmonar: Internações: Cirurgias:			
DNPM: sust. cervical _____ m, sust. tronco _____ m, andou _____ m, falou _____ m			

EXAME FÍSICO

Peso: _____ Kg Estatura: _____ m PA: _____ mmHg T: _____ C			
FC: _____ bpm FR: _____ ipm Estado geral: _____			
	ALTERAÇÕES		DESCRIÇÃO DAS ALTERAÇÕES
	SIM	NÃO	
Pele e anexos			
Musculoesquelético			
Cabeça e pescoço			
Ocular			
Otorrinolaringológico			
Respiratório			
Cardiovascular			
Abdomen			
Neurológico			
Geniturinário			
Outros			

HISTÓRIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

Início dos sintomas: _____ dias	Área endêmica: () Sim () Não
Febre: () Não () Sim Quanto tempo: _____ dias	Hemoptise: () Não () Sim Quanto tempo: _____ dias
Palidez: () Não () Sim Quanto tempo: _____ dias	Dor torácica: () Não () Sim Quanto tempo: _____ dias
Tosse: () Não () Sim Quanto tempo: _____ dias	Taquipnéia: () Não () Sim Quanto tempo: _____ dias
Esplenomegalia: () Não () Sim Medidas:	Hepatomegalia: () Não () Sim Medidas:
Sangramentos: () Não () Sim Locais:	

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	SIM	NÃO
Diagnóstico confirmado de LVA		
Tratamento específico para LVA não iniciado ou iniciado há menos de 72 horas		
Concordância em participar do estudo e assinatura do TCLE		
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO		
Paciente tabagista (ativo ou passivo)		
Paciente com alguma doença pulmonar pré-existente		
Paciente com co-morbidade que curse com alteração ou disfunção respiratória		
Paciente fez uso prévio de medicação que pode levar a alteração ou disfunção respiratória		

O paciente participou do estudo porque todos os Critérios De Inclusão foram SIM e todos os Critérios De Exclusão foram NÃO.

DATA DA AVALIAÇÃO

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL