

MARTA DRIEMEIER

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, TERAPÊUTICAS E
EVOLUTIVAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM IDOSOS EM CAMPO
GRANDE, MS**

**CAMPO GRANDE
2015**

MARTA DRIEMEIER

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, TERAPÊUTICAS E
EVOLUTIVAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM IDOSOS EM CAMPO
GRANDE, MS**

Tese apresentada como exigência para obtenção do grau de doutor em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação da professora Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago

**CAMPO GRANDE
2015**

Dedico esta tese de doutorado a todos os idosos, os quais tornam a minha profissão leve e prazerosa, e aos quais ofereço cada descoberta.

Aos meus pais Hélio e Anita, pelo amor e incentivo presentes em todos os momentos de minha vida, há muito tempo, e pela idoneidade ensinada na prática.

Aos meu esposo Carlos Henrique, por ser uma das melhores escolhas que fiz há 24 anos atrás.
Aos meus pedacinhos, Gabriel e Rodrigo, responsáveis por muito de minha evolução e pelos quais dou minha vida.
Aos meus irmãos Larissa e Luciano, meus parceiros da

vida toda e exemplos de competência, dedicação e sucesso.

Às minhas sobrinhas Marina e Fernanda por me fazerem médica tia em momentos difíceis de suas vidinhas e serem um exemplo de força e superação.

Aos meus sobrinhos Dudu e Manu por irradiarem luz no meu caminho.

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago pela sua sabedoria imensa transmitida com paz e simplicidade.

À professora Dra. Sônia Maria Oliveira de Andrade, por ter sido responsável pelos meus primeiros passos ainda no mestrado transmitindo conhecimentos de valor inestimável.

Às professoras Dra. Maria Elizabeth Cavalheiros Dorval e Dra. Elenir Rose Jardim Cury Pontes pela pronta ajuda na elaboração do artigo.

À professora Dra. Yvone Maia Brustoloni pela contribuição na banca de qualificação da tese.

À enfermeira Angelita Fernandes Druzian e às acadêmicas Polliana Alvarenga de Oliveira e Laís Ferreira Lopes Brum pela ajuda incansável no levantamento dos dados.

“Quando um homem velho morre, uma biblioteca incendeia”.
Amadou Hampaté Ba (1962)

RESUMO

Embora a leishmaniose visceral (LV) seja considerada pela Organização Mundial de Saúde como enfermidade que exige ações prioritárias, sua taxa de letalidade não vem apresentando redução. Extremos de idade são grupos com letalidade superior às demais faixas-etárias. A população mundial envelhece e os idosos têm características peculiares na apresentação clínica e imunidade, que devem ser levadas em conta ao avaliá-los. Não existem estudos disponíveis sobre as características da LV para faixa etária de 60 anos ou mais. Esta pesquisa, de desenho epidemiológico transversal e descritivo, com componente analítico, teve como objetivo descrever as características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas da LV, bem como verificar a associação destas variáveis com óbito. Foram avaliados 80 idosos atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul no período de 2000 a 2012. Setenta e nove por cento dos pacientes eram do sexo masculino. O diagnóstico foi realizado com mais de 60 dias do início dos sintomas em 30% dos pacientes. Fraqueza ocorreu em 95% dos pacientes, já febre e emagrecimento em 85% e 81% respectivamente. Aproximadamente metade dos pacientes não apresentaram hepatoesplenomegalia. Comorbidade e uso prévio contínuo de algum medicamento ocorreram em mais de 70% dos idosos. A positividade para os testes diagnósticos foram: 85% para aspirado de medula óssea, 71% para teste imunocromatográfico e 82% para a imunofluorescência indireta. Noventa por cento dos idosos apresentaram anemia, 65% leucopenia e 81% plaquetopenia. A albumina esteve baixa em 88%, sendo que a creatinina encontrou-se elevada na metade dos pacientes. O medicamento mais utilizado foi a anfotericina B lipossomal (49%), sendo a anfotericina B desoxicolato responsável pela maior incidência de reações adversas (58%) seguida do glucantime (38%). Encontrou-se uma letalidade elevada (20%), sendo o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico maior que quatro meses fator associado ao risco de óbito. Ressalta-se ainda a menor frequência de esplenomegalia e uma maior frequência de sintomas gerais e inespecíficos, que se somam a sintomas de comorbidades associadas. Todos estes fatores podem contribuir para o atraso do diagnóstico e conseqüente aumento da letalidade para faixa etária. Há de se considerar uma redefinição de casos suspeitos para indivíduos com mais de 60 anos provenientes de área endêmica.

Palavras-chave: leishmaniose visceral; doenças negligenciadas; idoso; envelhecimento; mortalidade.

ABSTRACT

Although visceral leishmaniasis (VL) is considered by the World Health Organization as a disease that requires priority measures, no reduction has been observed in its mortality rates. Extreme-age groups exhibit higher lethality rates than other age ranges. The world population is aging, and elderly patients have unique characteristics in terms of clinical presentation and immunity, which must be taken into account during evaluation. No studies are available on the characteristics of VL in the age group of 60 years and above. This epidemiological study, of cross-sectional, descriptive design with an analytical component, sought to evaluate clinical, laboratory, therapeutic, and course-of-disease aspects of VL and to investigate possible associations between these variables and death in 80 elderly patients treated at the teaching hospital of the Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, in Campo Grande, MS, Brazil, from 2000 to 2012. Most patients (79%) were male. In 30% of cases, diagnosis was reached more than 60 days after the onset of symptoms. Most subjects experienced weakness (95%), fever (85%), and weight loss (81%). Hepatosplenomegaly was not observed in roughly 50% of patients. Over 70% of subjects had comorbidities and had been on long-term medication. Positivity rates were as follows: 85% for bone marrow aspirates, 71% for immunochromatographic tests, and 82% for indirect immunofluorescence. Most subjects had anemia (90%), leukopenia (65%), and thrombocytopenia (81%). Albumin levels were low in 88% of patients, and creatinine levels were high in half of the patients. Liposomal amphotericin B was the drug most commonly administered (49%). Amphotericin B deoxycholate accounted for the highest incidence of adverse reactions (58%), followed by glucantime (38%). A high mortality rate (20%) was detected. Risk of death was associated with delays of more than four months between the onset of symptoms and diagnosis. Other findings included a low frequency of splenomegaly, as well as a high frequency of general, non-specific symptoms that overlapped with symptoms associated with comorbidities. All these factors can contribute to delayed diagnosis and a consequent increase in lethality in this age group. These findings warrant redefining suspected cases for individuals older than 60 years who live in endemic areas.

Keywords: visceral leishmaniasis; neglected diseases; elderly; aging; mortality.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo características sócio-demográficas, Campo Grande, 2000-2012 (n=80).....	33
Tabela 2 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo aspectos clínicos, Campo Grande, 2000-2012	36
Tabela 3 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo presença de comorbidade e uso de medicamento, Campo Grande, 2000-2012 (n=80).....	41
Tabela 4 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral , segundo positividade de exames laboratoriais diagnósticos, Campo Grande, 2000-2012	43
Tabela 5 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo exame laboratoriais inespecíficos, Campo Grande, 2000-2012	45
Tabela 6 - Distribuição de idosos segundo fármacos utilizados para tratamento de leishmaniose visceral, uso de antibiótico e reações adversas, Campo Grande, 2000-2012	47
Tabela 7 - Distribuição de idosos segundo complicações da LV, evolução e critérios de gravidade, Campo Grande, 2000-2012 (n=80)	50
Tabela 8 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo óbito e aspectos demográficos, causa de hospitalização, comorbidades, uso contínuo de medicamento e tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico, Campo Grande, 2000 - 2012 (n=80).....	52
Tabela 9 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo óbito e manifestações clínicas, Campo Grande, 2000-2012 (n=80)	55
Tabela 10 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo óbito, exames laboratoriais, complicações e uso de fármacos específicos, Campo Grande, 2000 - 2012 (n=80)	57
Tabela 11 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo critérios de gravidade clínicos, clínico laboratoriais e óbito. Campo Grande, 2000-2012 (n=80).....	61
Tabela 12 - Regressão de Cox para óbito em idosos com diagnóstico de LV. Campo Grande, 2000 - 2012 (n = 80)	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AMO	Aspirado de medula óssea
CID	Código internacional de doenças
DAT	Teste de aglutinação direta
DIP	Doenças infecciosas e parasitárias
DM	Diabetes mellitus
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
hg	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HU	Hospital Universitário
IC	Insuficiência cardíaca
IFI	Imunofluorescência indireta
IH	Insuficiência hepática
IR	Insuficiência renal
IRA	Insuficiência renal aguda
LV	Leishmaniose visceral
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
RAM	Reação adversa a medicamento
rK39	Antígeno recombinante K39
TR	Teste rápido
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Epidemiologia da leishmaniose visceral	13
2.2	Leishmaniose visceral	14
2.2.1	<u>Diagnóstico</u>	16
2.2.2	<u>Tratamento e critérios de cura</u>	19
2.3	Letalidade	20
2.4	Envelhecimento populacional e leishmaniose visceral	21
2.5	Particularidades do idoso	22
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivo geral	25
3.2	Objetivos específicos	25
4	MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1	Tipo, local e período da pesquisa	26
4.2	Sujeitos	26
4.3	Coleta de dados	27
4.4	Organização e análise dos dados	31
4.5	Aspectos éticos	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE	77
	ANEXO - PARECER COMITÊ DE ÉTICA	80

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença endêmica e negligenciada que apresenta ampla distribuição em países de clima tropical e subtropical. É uma doença grave com poucas opções terapêuticas e que, mesmo quando adequadamente tratada, tem letalidade de cerca de 5%.

Está presente nos cinco continentes, com uma incidência anual estimada em 500.000 casos. O número de pessoas sob risco é de 350 milhões, com uma prevalência geral de 12 milhões de pessoas/ano. De todos os casos de leishmaniose visceral, mais de 90% ocorrem na Índia, Nepal, Bangladesh, Sudão e Brasil.

No Brasil, ocorre nas cinco regiões e a maioria dos estados registraram casos autóctones. Em Mato Grosso do Sul, a doença que era restrita a dois municípios do estado (Corumbá e Ladário) desde a década de 80, atingiu 79 deles a partir de 1995. Atualmente, é considerado um estado de transmissão intensa.

Em Campo Grande, os primeiros casos humanos autóctones foram registrados nos anos de 2001 e 2002. A capital apresentava uma taxa de incidência de 1,32, no ano de 2001, sendo que em 2012, esta taxa passou a 24,21. Nos últimos dez anos, apesar das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se um aumento da letalidade da doença em diversas regiões do país. Idosos tem apresentado letalidade superior quando comparados à população de adultos mais jovens.

Dentre as importantes mudanças pelas quais o Brasil passou nos últimos 100 anos, destaca-se a revolução demográfica que vem acarretando o envelhecimento populacional. Atualmente 12,5% da população brasileira é composta de idosos, esta porcentagem deve alcançar os 30% até a metade do século. Mato Grosso do Sul em 2012 apresentava 244.384 idosos, representando 10% da população total do estado. Na capital Campo Grande neste mesmo ano, encontravam-se 80.080 idosos.

Algumas particularidades devem necessariamente ser levadas em consideração na avaliação do idoso doente. Existem evidências claras de que a função imunológica se altera com a idade, dentre as alterações descritas, encontra-se o declínio da produção de células T. Infecções nesta população além de mais frequentes, costumam ser mais graves. O quadro clínico revela-se de forma atípica, o que pode ser agravado pela presença de comorbidades. Eventos adversos relacionados a medicamentos são mais frequentes.

As recomendações propostas para diminuição da mortalidade vêm sendo baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis, porém não existem estudos

que relatam as características da leishmaniose visceral em indivíduos idosos, nem a relação das mesmas com a letalidade.

Considerando-se todas essas questões desenvolveu-se a presente pesquisa com o propósito de conhecer o comportamento da LV em idosos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia da leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral é uma doença endêmica e negligenciada que apresenta ampla distribuição em países de clima tropical e subtropical (DESJEUX, 2001). No Brasil, é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* que é transmitido por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, sendo o cão considerado a principal fonte de infecção no meio urbano. É uma doença grave com poucas opções terapêuticas e que, mesmo quando adequadamente tratada, tem letalidade de cerca de 5% (WERNECK, 2010).

Estima-se que existam em torno de 500.000 mil casos novos e 40.000 mortes a cada ano em todo o mundo decorrentes da LV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Entre as doenças tropicais, ocupa o segundo lugar em mortalidade (MATHERS; EZZATI; LOPEZ, 2007), sendo considerada uma das “doenças mais negligenciadas”, dada a sua forte associação com a pobreza e os limitados recursos investidos em novas ferramentas para diagnóstico, tratamento e controle (YAMEEY; TORREELE, 2002).

Noventa por cento dos casos de LV concentram-se em cinco países: Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh e Brasil (DESJEUX, 2001; ALVAR et al., 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Em 2013, 3.389 casos foram registrados em oito países das Américas, distribuídos em 798 municípios. Os países que concentraram o maior número de casos foram Brasil com 95% dos casos, seguido do Paraguai (3,2%) e Colômbia (0,4%) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2015).

Na década de 80 registrou-se um paulatino processo de aumento na prevalência da LV em áreas urbanas no Brasil, relacionado a alterações ambientais, migrações, integração e disseminação de reservatórios silvestres e cães infectados para áreas sem transmissão e adaptação do vetor ao peridomicílio (WERNECK, 2010).

De 1980 a 2008, foram notificados mais de 70 mil casos de LV no Brasil, levando mais de 3.800 pessoas à morte. O número médio de casos registrados anualmente cresceu de 1.601 (1985-1989), para 3.630 (2000-2004), estabilizando-se a partir de então. Na década de 1990, apenas 10% dos casos ocorriam fora da Região Nordeste, em 2007, esta cifra chegou a 50% dos casos. Entre os anos de 2006 e 2008, a transmissão autóctone da LV foi registrada em mais de 1.200 municípios em 21 Unidades Federadas (WERNECK, 2010).

Em Mato Grosso do Sul, no ano de 1995, a LV era uma doença restrita à cidade

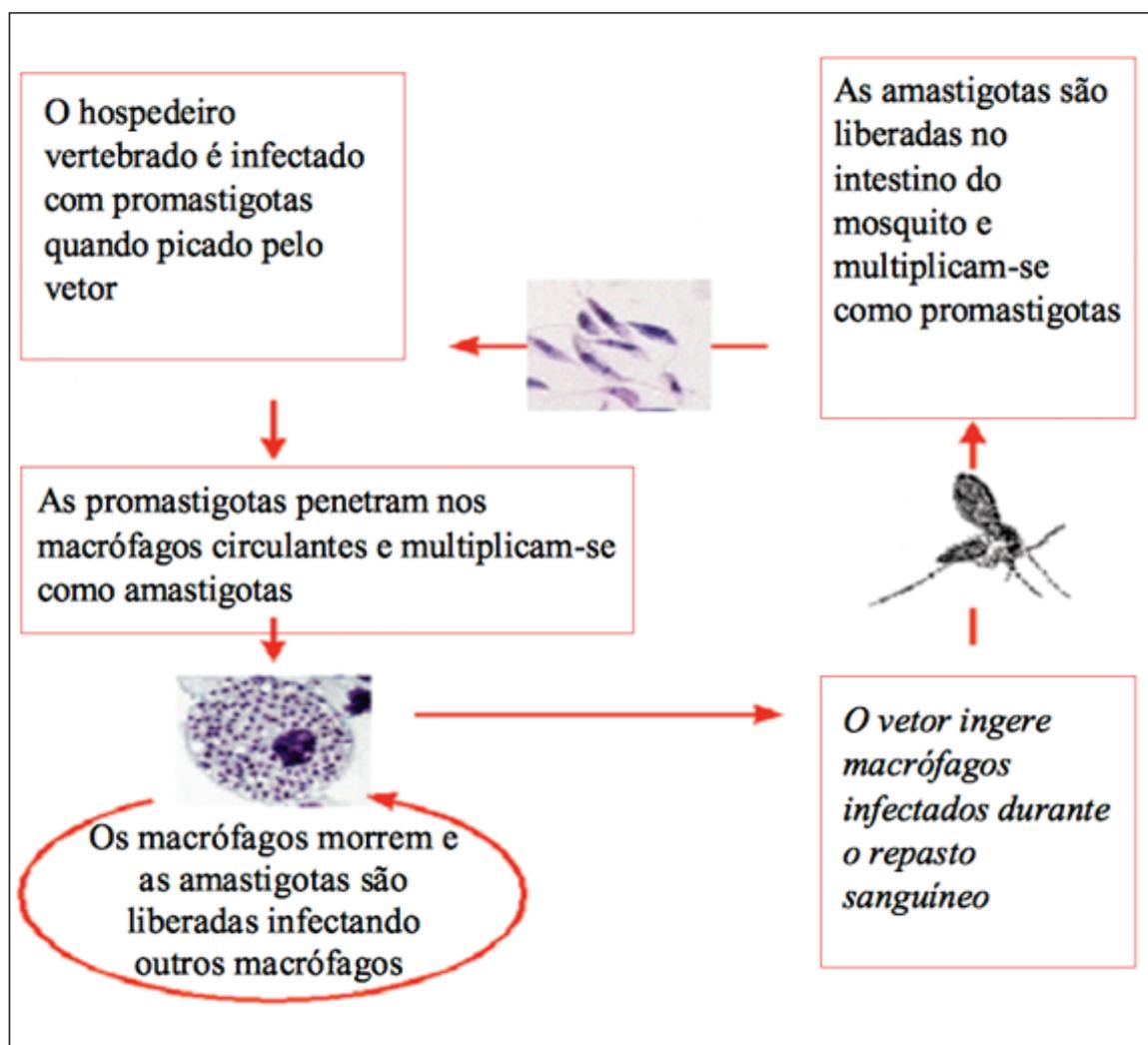
de Corumbá. Atualmente ocorre em 56 dos 79 municípios do estado (OLIVEIRA et al., 2010). Segundo dados da Rede Interagencial de Informações para Saúde (RIPSA), dos anos de 2000 a 2012, a taxa de incidência da doença no Mato Grosso do Sul, foi de 3,9 a 11,8; e em Campo Grande, de 1,3 a 24,2. Acima de 60 anos em 2000 na capital, não havia caso de LV registrado, sendo que em 2012, a taxa de incidência foi de 41,21 (BRASIL, 2012).

Devido ao marcado aumento da incidência de LV nos últimos anos e sua expansão de área de abrangência, a doença passou a ser considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma das prioridades dentro das doenças tropicais (GONTIJO; MELO, 2004). Embora existam métodos diagnósticos e tratamento específicos, grande parte da população não tem acesso a estes procedimentos, elevando os índices de mortalidade. Nos países endêmicos, a LV continua a ser uma doença negligenciada pelo setor privado da economia e tem cabido ao setor público apesar dos recursos escassos e infraestrutura inadequada, investir no desenvolvimento de novas drogas e métodos diagnósticos mais eficientes (GONTIJO; MELO, 2004).

2.2 Leishmaniose visceral

A *Leishmania infantum* é um protozoário que parasita o sistema linforreticular, transmitido ao homem pela picada do flebótomo fêmea (Figura 1) (COURA, 2008). Seguindo a inoculação da forma promastigota pelo inseto vetor, uma complexa interação entre o parasita e a resposta imune do hospedeiro ocorre e pode modular a apresentação clínica da doença. Há invasão e replicação no interior de macrófagos, com evasão à resposta imune celular do hospedeiro. A infecção parece persistir após a cura clínica da infecção primária (BOGDAN, 2008).

Na figura 1 encontra-se o ciclo de vida da *Leishmania*.

Figura 1 - Ciclo de vida da *Leishmania*

Fonte: BRASIL, 2014

Muitas infecções por *Leishmania* são assintomáticas, o que reflete a capacidade do sistema imunológico do hospedeiro em controlar o parasita. A conversão da infecção assintomática em infecção clínica varia amplamente e depende de vários fatores. Oliveira et al. (2008) encontraram 36,4% de indivíduos infectados assintomáticos através do método sorológico de diagnóstico. Segundo o Manual de Vigilância e Controle da LV (BRASIL, 2014), a doença tem manifestação espectral, caracterizando-se sob três formas clínicas distintas:

- Forma assintomática: caracteriza-se por não apresentar manifestações clínicas, somente diagnosticada quando da realização de inquéritos sorológicos em áreas de transmissão;

- Forma oligossintomática: caracteriza-se pela presença de alguns sinais ou sintomas tais como: febre, hepatomegalia, diarreia e anemia discreta. Estes sintomas

podem persistir por cerca de três a seis meses, podendo evoluir para cura clínica espontânea ou para doença plenamente manifesta em cerca de dois a 15 meses;

- Forma clássica: é a doença plenamente manifesta. As manifestações clínicas são bastante exacerbadas, caracterizadas por hepatoesplenomegalia volumosa, febre e comprometimento do estado geral, perda de peso progressiva, anorexia e astenia. As alterações laboratoriais mais proeminentes são: anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia e hipergamaglobulinemia. São descritos três períodos distintos:

1) Período inicial: também denominado de período agudo, caracteriza-se por febre diária com duração de 15 a 21 dias e estado geral preservado; frequentemente evidencia-se hepatoesplenomegalia e anemia discretas;

2) Período de estado: subsequente ao período anterior, caracteriza-se por manifestações clínicas exacerbadas, com perda de peso, febre diária, palidez cutâneo-mucosa importante, diarreia, anorexia, adinamia, astenia, edema de membros inferiores, tosse, algumas vezes epistaxe e hepatoesplenomegalia pronunciada com baço maior que o fígado;

3) Período final: caracteriza-se por hepatoesplenomegalia proeminente, com baço podendo atingir a fossa ilíaca direita, caquexia pronunciada e anemia intensa. Nesta fase, advém as principais complicações causadoras de óbitos, geralmente infecção ou sangramento (BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

2.2.1 Diagnóstico

O diagnóstico clínico baseia-se nos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes associados à história de residência em área endêmica (COURA, 2008).

O diagnóstico laboratorial específico consiste basicamente em três grupos de exames: os parasitológicos, os imunológicos e os moleculares (BRASIL, 2011). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2011) a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deve preencher no mínimo um dos seguintes critérios: encontro do parasita no exame parasitológico direto; imunofluorescência indireta (IFI) reativa ou teste rápido (TR) positivo.

Existe ainda o diagnóstico clínico-epidemiológico onde o paciente não apresenta confirmação laboratorial, porém vive em área endêmica e apresenta resposta favorável ao tratamento (BRASIL, 2011).

A demonstração do parasita requer aspiração com agulha ou biópsia de órgãos afetados. Normalmente é realizada aspiração de medula óssea já que a esplênica está

associada a risco de hemorragia do baço ou perfuração intestinal (SUNDAR; RAI, 2002). O material aspirado pode ser utilizado para cultura realizada em meio de Mc Neal, Novy e Nicolle-NNN e Brain Heart Infusion-BHI e esfregaço corado pela técnica de Giemsa, nos quais podem ser visualizadas as formas amastigotas e promastigotas, respectivamente (CHULAY; BRYCESON, 1983). O crescimento em cultura geralmente ocorre dentro de duas semanas, porém pode levar mais tempo caso o material apresente-se com escassez de parasitas (GATTI et al., 2004). A punção aspirativa da medula óssea para a realização do exame direto e isolamento em cultivo são considerados padrões de referência para o diagnóstico da doença, devido sua alta especificidade. Porém, apresenta sensibilidade variável, requer procedimento invasivo, profissional treinado e infraestrutura laboratorial adequada para sua realização (BRASIL, 2006; BRASIL, 2011).

Como a infecção pela *Leishmania* estimula intensa ativação de células B policlonais, levando à produção de uma ampla gama de anticorpos, há possibilidade da aplicação de uma variedade de técnicas sorológicas para o diagnóstico. Os testes apresentam sensibilidade e especificidade variáveis, e, apesar de nenhum deles apresentar-se 100% sensível e específico (GONTIJO; MELO, 2004), são a escolha imediata na suspeita clínica da doença, já que não apresentam riscos para o paciente (SUNDAR; RAI, 2002). Ressalta-se que pelo fato dos exames sorológicos permanecerem positivos por um período de tempo após a cura, os mesmos não são ideais para avaliar cura ou recidivas da doença (SRIVASTAVA et al., 2011; SUNDAR; RAI, 2002).

A imunofluorescência indireta (IFI) tem sido amplamente utilizada no diagnóstico da LV e é disponibilizada pelo sistema único de saúde no Brasil (BRASIL, 2006), porém não diferencia infecção ativa e passada, requer laboratoristas treinados, equipamentos e relativo tempo de incubação (ASSIS; RABELO; WERNECK, 2012). Maia et al. (2012) avaliaram através de meta-análise o desempenho da IFI, relatando sensibilidade estimada de 88% e especificidade de 90%.

Os métodos imunoenzimáticos têm sido utilizados há mais de 40 anos e detectam anticorpos específicos contra o parasita com seu desempenho diretamente influenciado pelo antígeno utilizado. Um teste que tem se mostrado altamente sensível e específico para o diagnóstico da LV é o Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) que utiliza o antígeno recombinante K39 (rK39) de *L. chagasi* (BADARÓ et al., 1996). Apesar do teste ELISA ser um método sensível e bastante produtivo, sua realização requer infraestrutura laboratorial e profissional especializado, além de

demandar várias etapas de incubação, que conseqüentemente despendem relativo tempo de execução. Destaca-se ainda que os critérios de positividade dependem dos pontos de corte, que devem ser fixados para cada teste (FONSECA, 2013).

O teste de aglutinação direta (DAT) é um teste semi-quantitativo, muito utilizado em áreas endêmicas da Índia, desenvolvido para utilização em campo. As desvantagens dessa metodologia são: a necessidade de várias diluições da amostra, tempo de incubação relativamente longo (18h), custo elevado do antígeno, fragilidade do antígeno aquoso e falta de padronização na leitura (SRIVASTAVA et al., 2011; SUNDAR; RAI, 2002).

O teste imunocromatográfico é uma abordagem diagnóstica não invasiva, que permite a detecção rápida de anticorpos contra *Leishmania sp.* Neste, os anticorpos presentes no material biológico do doente reagem contra o antígeno recombinante que está impregnado na fita teste, proporcionando após alguns minutos uma reação de cor (SUNDAR et al., 1998; SUNDAR; RAI, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010a). Diante dos diversos produtos disponíveis no mercado, a OMS, em 2011, realizou um estudo multicêntrico em três regiões endêmicas: oeste da África (Sudão e Kênia), América do Sul (Brasil) e subcontinente indiano (Índia, Nepal e Bangladesh), avaliando algumas características dos testes rápidos. Com relação ao desempenho na América do Sul, a sensibilidade variou de 61% a 92% e a especificidade de 95% a 98% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Acredita-se que a utilização do teste rápido, principalmente em serviços de saúde periféricos, proporcionará a redução entre o tempo de diagnóstico e tratamento dos pacientes, trazendo um grande avanço no controle da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

De acordo com a OMS, o teste rápido deveria ser utilizado em serviços primários de saúde localizados em regiões rurais endêmicas. Pacientes apresentando clínica suspeita, com um teste rápido positivo e nenhuma história prévia de LV deveriam ser tratados. Em hospitais distritais, que possuam infra-estrutura suficiente, além do teste rápido, o DAT e o parasitológico poderiam ser utilizados. Já em centros de referência para LV, além dos exames descritos, outros métodos tais como IFI, ELISA e reação em cadeia da polimerase (PCR) poderiam ser oportunos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b).

A técnica molecular está sendo cada vez mais utilizada para o diagnóstico de LV na Europa. A sensibilidade é mais elevada do que o esfregaço ou cultura, nos tecidos como baço e medula óssea, enquanto que no sangue periférico apresenta sensibilidade variável. Em outras áreas de transmissão da doença, essa técnica tem

limitações como experiência em laboratório e equipamentos. Tem sido utilizada em estudos epidemiológicos, não estando, ainda, disponível para uso rotineiro no diagnóstico humano (REITHINGER; DUJARDIN, 2007; ASSIS; RABELLO; WERNECK, 2012).

O teste cutâneo de Montenegro é uma ferramenta para avaliar o grau de exposição e de imunidade da população. Na LV ativa, o teste é negativo; tornando-se positivo apenas 2 a 24 meses após a recuperação clínica. Assim, o mesmo não tem papel no diagnóstico da doença (BERN et al., 2006).

2.2.2 Tratamento e critérios de cura

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato pentavalente e a anfotericina B (BRASIL, 2011).

O antimonial pentavalente tem a vantagem de poder ser administrado ambulatorialmente, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização (COSTA et al., 2010).

A anfotericina B é a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente. Atualmente, duas apresentações são disponibilizadas pelo Ministério da Saúde: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, com eficácias comparáveis, sendo que esta última apresentou menor toxicidade (THAKUR et al., 1996; MEYERHOFF, 1999).

As recomendações para a escolha do medicamento para tratamento da LV devem levar em consideração a faixa etária, presença de gravidez, de comorbidades e o perfil de toxicidade das drogas (BRASIL, 2011).

No Brasil não existem evidências suficientes para indicação das drogas baseadas em dados de eficácia. Estudos multicêntricos para avaliar a segurança e a eficácia da terapêutica da LV estão em desenvolvimento (BRASIL, 2011).

Existem ainda medidas paralelas ao tratamento específico que visam corrigir as manifestações clínicas próprias da doença, como anemia, desnutrição, fenômenos hemorrágicos e dar solução oportuna às infecções secundárias e/ou concomitantes (BRASIL, 2011).

Romero e Boelaert (2010), em uma revisão sistemática sobre o controle da LV na América Latina, sugeriram pesquisas com investigação da eficácia dos medicamentos disponíveis, desenvolvimento de “score” clínico prognóstico para falha de tratamento e identificação do papel de outras drogas não leishmanicidas no tratamento alvo da LV.

Os critérios de cura são essencialmente clínicos e devem ser observados os seguintes aspectos: curva térmica normal, redução da hepatoesplenomegalia e melhora nos parâmetros hematológicos (BRASIL, 2011). O retorno à normalidade nas alterações protéicas séricas e a redução dos títulos de anticorpos são gradativos e lentos. O paciente tratado deve ser acompanhado durante seis meses (NYAKUNDI et al., 1994). Ao final desse período, se o estado do paciente permanecer estável, ele será considerado clinicamente curado (BRASIL, 2011).

O percentual de cura varia de 80% (BARBOSA, 2013) a 96% (SILVA et al., 2001). Apesar de registros de alto índice de cura da LV no Brasil, os fármacos disponíveis apresentam eficácia limitada e algumas vezes significativa toxicidade e efeitos adversos (LINDOSO; GOTO, 2006).

2.3 Letalidade

Nos últimos dez anos, apesar dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se aumento na letalidade da doença em diversas regiões do país. Em 1994, a letalidade era de 3,4%; passou a 6,7% em 2003 e 6,9% em 2014 (BRASIL, 2015).

Existem estudos que encontraram uma variação de 10% a 36,7% na letalidade da LV (ALVARENGA et al., 2010; NATAL; BOTELHO, 2009; DRUZIAN et al., 2015; LEITE; ARAÚJO, 2013; MADALOSSO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2010; SAMPAIO et al., 2010). O Programa de Vigilância e Controle da LV no Brasil tem como principal objetivo a redução do número de casos e de óbitos por meio do diagnóstico e tratamento oportunos, e o Ministério da Saúde, na perspectiva de reduzi-la, tem implementado ações de vigilância e assistência ao paciente com LV. Porém o conhecimento dos sinais e sintomas associados à evolução clínica desfavorável de pacientes com LV, é de fundamental importância para o sucesso das medidas implementadas, e as pesquisas com este objetivo são ainda escassas (BRASIL, 2011).

O conhecimento sobre os fatores associados com a morte por LV pode melhorar o manejo clínico dos pacientes e contribuir para a redução da mortalidade (ARAÚJO et al., 2012).

2.4 Envelhecimento populacional e leishmaniose visceral

O envelhecimento da população é um fenômeno global que vem ocorrendo em todas as regiões e países do mundo. Essa mudança demográfica é consequência de uma impressionante redução das taxas de fertilidade e mortalidade observadas ao longo do século XXI (LIMA-COSTA et al., 2011).

O envelhecimento das populações tornou-se um desafio crítico em todo mundo, e também no Brasil, deixando de ser uma simples previsão e passando a ser uma realidade. Segundo o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), realizado em 2010, os idosos que representavam em 2000 nove por cento da população total do país, atualmente são cerca de 18 milhões, representando aproximadamente 12% da população brasileira, superando a população idosa de vários países europeus como França, Inglaterra e Itália, de acordo com estimativas das Nações Unidas (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2000; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

A região centro-oeste apresenta uma estrutura etária semelhante à média nacional. A população de idosos nesta região passou de 3,3%, em 1991, para 4,3%, em 2000, e 5,8%, em 2010. A população de idosos em Mato Grosso do Sul, em 2012, era de 244.384, os quais representavam 10% da população total do estado. Na capital Campo Grande neste mesmo ano, encontravam-se 80.080 idosos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

No início do século XX, a esperança de vida no país não passava dos 33,5 anos, e em 2009 atingiu mais de 73 anos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Entre 1997-2007, a população de 60-69 anos cresceu 21,6%, e a de mais de 80 aumentou 47,8% (MINAYO, 2012). Em países europeus o processo de envelhecimento da população aconteceu de forma lenta e somente depois de um enriquecimento das nações, na qual problemas de infraestrutura já estavam resolvidos, o mesmo não ocorreu nos países menos desenvolvidos.

No Brasil, são consideradas idosas as pessoas com mais de 60 anos. O idoso utiliza mais os serviços de saúde e é internado com maior frequência que os indivíduos mais jovens. Em geral, as doenças nos idosos perduram por vários anos e exigem acompanhamento médico e de equipes multidisciplinares permanentes, além de intervenções contínuas (GÓIS; VERAS, 2010).

Apesar dos dados epidemiológicos mostrarem claramente a mudança do perfil de doenças na população com mais de 60 anos, do agudo para o crônico (KALACHE,

2008), um estudo que teve como objetivo comparar as sete maiores frequências de morbidade hospitalar em idosos do ano de 2005 com o ano de 1994, sinalizou, em especial, o aumento acentuado das neoplasias e a não redução das doenças infecciosas e parasitárias (GÓIS; VERAS, 2010). E, segundo Mesquita et al. (2015), o idoso apresenta um aumento na frequência de doenças infecciosas, influenciadas por alterações no sistema imunológico e agravada por múltiplas comorbidades refletindo em maior tempo de permanência, custo de internação e mortalidade.

A LV é tradicionalmente conhecida como uma doença que acomete crianças (BRASIL, 2014). Existe uma tendência de modificação na distribuição com ocorrência de maiores taxas no grupo de adultos jovens (GONTIJO; MELO, 2004) provavelmente pelo surgimento da coinfeção *Leishmania*/HIV (BRASIL, 2015a). E ainda, idosos vem apresentando um aumento de incidência. No ano de 2000 não haviam casos descritos no Brasil para faixa etária de 60 anos ou mais, já em 2012 a doença ocorreu em vários estados, sendo a taxa de incidência no Mato Grosso do Sul a maior do país (22,1), seguida de Tocantins (14,0) e Piauí (5,8) (BRASIL, 2012).

Além disso a letalidade da LV nestes indivíduos tem se mostrado superior em relação a população mais jovem (BRASIL, 2011), provavelmente pelas particularidades relacionadas a faixa etária, as quais é preciso se ter conhecimento tornando o diagnóstico e o tratamento mais oportuno e eficaz.

2.5 Particularidades do idoso

O envelhecimento é um processo que envolve complexas mudanças celulares e moleculares que afetam a integridade de diversos tecidos, de maneira quantitativa e qualitativa. O sistema imune não é uma exceção e as alterações imunológicas observadas no envelhecimento são chamadas de imunossenescência (TORRES et al., 2011). A imunidade celular é um dos principais mecanismos de defesa contra a *Leishmania* (BACELLAR; CARVALHO, 2005). Existem evidências claras que a função imunológica se altera com a idade, dentre as alterações descritas, encontra-se o declínio na produção de células T (DORSHKIND; MONTECINO-RODRIGUEZ; SIGNER, 2009).

Doenças infecciosas geriátricas têm se tornado cada vez mais preocupantes para os serviços de saúde pública, não só por serem mais frequentes e mais graves, mas também, por apresentarem características distintas em relação ao quadro clínico, resultados laboratoriais, epidemiologia microbiana, tratamento e controle. As razões

para o aumento da suscetibilidade incluem elementos epidemiológicos, imunossenescência e desnutrição, bem como um grande número de alterações fisiológicas e anatômicas associadas à idade (BENTLEY et al., 2001).

O atendimento ao indivíduo idoso apresenta características muito peculiares que, se não bem conhecidas e respeitadas, podem diminuir bastante a quantidade e qualidade de informações obtidas do paciente. É essencial que se tenha consciência de quais enfermidades têm maior prevalência na idade avançada e, principalmente, da concomitância entre elas, sejam doenças crônicas adquiridas na juventude, sejam problemas recém surgidos. Um dos princípios básicos essenciais é o de que queixas numerosas mal caracterizadas são um fenômeno muito frequente nestes indivíduos, e a sua aparente falta de significado pode ser totalmente falsa (CURIATI; GARCIA, 2005).

Os prejuízos e desfechos negativos do uso de medicamentos por idosos são bem reconhecidos e estudados. A frequência de eventos adversos relacionados aos medicamentos é maior nesta faixa etária, aumentando expressivamente de acordo com a complexidade da terapia. A polifarmácia definida como o uso de cinco ou mais medicamentos, aumentou de modo importante nos últimos anos (SECOLI, 2010).

Sabe-se por exemplo, que na Inglaterra, idosos constituem 17% da população, mas são reponsáveis pelo consumo de mais de 30% dos medicamentos. Dados semelhantes foram observados nos EUA, onde para uma população de 12% de idosos, o consumo de fármacos é pouco mais de 30%. Dentre os idosos americanos, 90% fazem uso de no mínimo um medicamento ao dia, e alguns, dois ou mais. Entre idosos internados em instituição de longa permanência, o emprego de fármacos é ainda maior, pois dois terços recebem três ou mais medicamentos. Pacientes hospitalizados recebem em média dez drogas diferentes (PAPALÉO-NETTO; CARVALHO-FILHO; PASINI, 2005). O Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE) realizado com 2.143 idosos da cidade de São Paulo apontou que 84,3% deles utilizavam medicamentos. Em outras cidades brasileiras de diferentes estados, observou-se que 69,1% a 85% dos idosos faziam uso de um medicamento prescrito, demonstrando a alta prevalência de consumo nesta faixa etária (SECOLI, 2010).

É evidente que a terapêutica plurimedamentosa aumenta os problemas relacionados a sua administração e a probabilidade de interações entre drogas, com consequências, não raramente, adversas. A gravidade desses problemas pode acentuar-se em idosos, nos quais ocorrem alterações orgânicas e funcionais, que condicionam o comprometimento da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos. Como efeito, a frequência de reações adversas decorrentes destes

fatores é cerca de três a quatro vezes maior em idosos do que em jovens (PAPALÉO-NETTO; CARVALHO-FILHO; PASINI, 2005). O uso de vários medicamentos concomitantemente pode, além de precipitar interações medicamentosas, causar toxicidade cumulativa, ocasionar erros de medicação, reduzir a adesão ao tratamento e elevar a morbimortalidade (SECOLI, 2010).

Não existem recomendações específicas para diminuição da letalidade em indivíduos idosos, uma vez que as pesquisas para faixa etária são escassas (GUIMARÃES; ALMEIDA, 2011).

O conhecimento das particularidades do idoso e dos fatores relacionados à diversidade de apresentação clínica, tornam-se de fundamental importância no atendimento inicial ao paciente com LV, uma vez que poderão ser iniciadas ações profiláticas e terapêuticas para redução da letalidade (BRASIL, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Conhecer as características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas da LV em idosos atendidos no Hospital Universitário da UFMS, no período de 2000 a 2012.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever aspectos sociodemográficos, quadro clínico, presença de comorbidades, uso contínuo de medicamentos, exames laboratoriais, drogas utilizadas para tratamento, reações adversas às medicações empregadas e aspectos evolutivos da LV em idosos atendidos no período de 2000 a 2012;
- b) Analisar associação entre as variáveis descritas e óbito.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo, local e período da pesquisa

Esta pesquisa de dados secundários tem desenho epidemiológico transversal, descritivo com componente analítico. Foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU-UFMS), em Campo Grande, com pacientes atendidos nos anos de 2000 a 2012. O HU-UFMS é um hospital de 271 leitos com nível terciário de atendimento. O serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do hospital, é referência estadual para pacientes com doenças infecto-parasitárias, sendo que no ano de 2012, realizou 7.152 consultas em infectologia (BRASIL, 2015b).

4.2 Sujeitos

O prontuário de todos os pacientes com o registro arquivado no Setor de Arquivos Médicos (SAME) sob o diagnóstico no código internacional de doenças (CID) B55 (Leishmaniose não especificada) no período do estudo, que apresentavam idade maior ou igual a sessenta anos foram selecionados para revisão.

O estudo incluiu os pacientes de 60 anos ou mais com diagnóstico confirmado de LV (CID B55.0). Foram excluídos os pacientes idosos com leishmaniose tegumentar, os que o prontuário apresentava-se com dados incompletos, e aqueles pacientes que foi constatada internação por outra doença que não a LV.

O diagnóstico de LV seguiu os critérios da vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2011):

- critério clínico-laboratorial: cultura para o parasita ou exame parasitológico direto positivo; reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou superior; ou teste imunocromatográfico positivo (teste rápido), utilizando antígenos recombinantes;

- critério clínico-epidemiológico: pacientes sem confirmação laboratorial que viviam em áreas endêmicas e exibiram resposta favorável à terapêutica também foram considerados como tendo LV. Resposta favorável ao tratamento foi considerada pelo desaparecimento da febre, retorno do apetite, melhora do estado geral, redução do volume do baço e fígado e melhora dos parâmetros hematológicos a partir da segunda semana (BRASIL, 2011).

4.3 Coleta de dados

Uma ficha previamente elaborada foi preenchida com dados obtidos dos prontuários dos pacientes. Abaixo as principais variáveis investigadas.

4.3.1 - Caracterização sociodemográfica

- a) idade;
- b) sexo;
- c) procedência;
- d) zona rural ou urbana (endereço e bairro)

4.3.2 - Aspectos clínicos

- a) data do início dos sintomas;
- b) data do diagnóstico;
- c) tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico (em dias);
- d) tipo de entrada (recidiva ou caso novo). Foi considerada recidiva quando houve recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após término do tratamento (BRASIL, 2006);
- e) febre - foi considerada febre tanto o relato do paciente quanto a anotação de temperatura ao exame físico admissional $\geq 37,80$ C;
- f) fraqueza;
- g) emagrecimento;
- h) hepatomegalia;
- i) esplenomegalia;
- j) tosse;
- k) diarreia;
- l) edema;
- m) sangramento;
- n) adenomegalia;
- o) outras manifestações clínicas.

4.3.3 - Presença de comorbidades

Foi considerada comorbidade quando havia relato ou exame diagnóstico anexado no prontuário.

- a) portadores de HIV / síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS);
- b) hipertensão arterial sistêmica (HAS);
- c) diabetes mellitus (DM);
- d) insuficiência cardíaca congestiva (ICC);
- e) insuficiência renal (IR);
- f) hepatite B ou C;
- g) doença de Chagas;
- h) outras.

4.3.4 - Uso contínuo de medicamentos

Foi considerado uso contínuo aqueles medicamentos empregados no tratamento de doenças crônicas e ou degenerativas (BRASIL, 1998).

4.3.5 - Exames laboratoriais

4.3.5.1 - Métodos específicos para o diagnóstico de LV:

- a) parasitológico direto ou cultura de aspirado de medula óssea (AMO): detecção de amastigotas do parasita com método de Giemsa para coloração de esfregaços de medula óssea analisados por um microscopista experiente ou pelo isolamento de promastigotas em meios de cultura (Mc Neal, Novy & Nicolle-NNN e Brain Heart Infusion-BHI);
- b) imunofluorescência indireta (IFI) (Bio-Manguinhos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro - RJ).
- c) este imunocromatográfico com antígeno recombinante (Kalazar Detect, INBIOS, WA).

4.3.5.2 - Exames inespecíficos:

a) hemograma; foi considerado:

- anemia: hemoglobina (hg) \leq 12 g/dL (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011a);

- leucopenia: leucócitos \leq 3.500/mL (XAVIER et al., 2010);

- plaquetopenia: plaquetas \leq 150.000/mL (XAVIER et al., 2010);

b) albumina: 3,5g/dL (XAVIER et al., 2010);

c) creatinina: 1,2 mg/dL (XAVIER et al., 2010).

Para associação com o óbito, foram adotados os seguintes valores de corte (BRASIL, 2011):

a) hg: 7g/dL

b) leucócitos: 1.500/mL

c) plaquetas: 50.000/mL

d) albumina: 2,5g/dL

e) creatinina: 1,2mg/dL

4.3.6 - Tratamento

Foi registrada dose e tempo de uso dos medicamentos utilizados, assim como, se o paciente apresentou algum efeito adverso secundário ao uso do mesmo.

a) data do início do tratamento;

b) droga inicial: Anfotericina B desoxicolato, Anfotericina B lipossomal e Antimonato de N-metil glucamina (Glucantime®);

c) reação adversa ao medicamento (RAM): foi considerada RAM qualquer resposta aos medicamentos utilizados, que tenha sido prejudicial, não intencional e que tenha ocorrido em doses normalmente utilizadas no ser humano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1972).

4.3.7 - Complicações

- a) infecção bacteriana: foi considerada presente quando encontrado no prontuário registro de infecção diagnosticada pelo médico assistente
- b) sangramento

4.3.8 - Critérios de gravidade

A pontuação utilizada para definição do paciente como grave foi a sugerida pelo manual do Ministério da Saúde, Recomendações clínicas para redução de letalidade (BRASIL, 2011) (Figura 2). Dados não encontradas foram considerados ausentes para que o risco não fosse superestimado.

- a) Critérios clínicos (pontuação ≥ 4)
- b) Critérios laboratoriais (pontuação ≥ 6)

Figura 2 - Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte em pacientes com mais de 2 anos de idade diagnosticados com leishmaniose visceral - Teresina, 2005 - 2008.

Variável	Peso da variável no modelo clínico	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
Idade		
2-20 anos	-	-
20-40 anos	1	1
> 40 anos	2	2
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	3	3
Aids	2	3
Edema	1	1
Ictericia	1	1
Dispneia	1	1
Infecção bacteriana	1	1
Leucócitos abaixo de 1.5000/mm ³	-	2
Plaquetas abaixo de 50.000/mm ³	-	3
1 Insuficiência renal	-	3
Pontuação máxima	11	20

Nota: ¹Taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/m² ou creatinina sérica acima dos níveis superiores para a idade.

Fonte: BRASIL, 2011.

4.3.9 - Evolução

a) cura: os critérios de cura foram clínicos. Os pacientes foram acompanhados conforme protocolo do serviço de infectologia do Hospital Universitário da UFMS, pelo período de um ano. Foram avaliados melhora do apetite, do estado geral, desaparecimento da febre, ganho ponderal e redução do volume do baço e do fígado.

b) óbito

4.4 Organização e análise dos dados

Os dados foram lançados em planilha Excel (Microsoft Excel 2008; versão 12.3.6), e, para verificar possíveis associações entre as variáveis de estudo foram utilizados os testes Qui-quadrado, Qui-quadrado de tendência e Teste Exato de Fisher ao nível de significância de 5%. Calculadas as razões de prevalência com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Para estimar as razões de prevalência ajustadas, foi utilizada a Regressão de Cox (com tempo igual a uma unidade), utilizando as variáveis com significância \leq que 20%. Foram utilizados os Programas BioEstat versão 5.3 (Sociedade Mamirauá, Belém/Pará/Brasil) e Epi Info versão 7 (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta/Geórgia/Estados Unidos).

4.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, parecer número 277.192 de maio de 2013.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 114 prontuários inicialmente selecionados de pacientes com CID B55 (leishmaniose não especificada) idosos, restaram 80 incluídos na pesquisa, conforme figura 3. Este número representa aproximadamente 9% de todos os pacientes atendidos com LV no HU, no período da pesquisa.

Figura 3 - Dados referentes à composição da amostra final.



Dos oitenta pacientes incluídos, 78 (97,5%) haviam sido diagnosticados por critérios clínico-laboratoriais e dois (2,5%) por critérios clínico-epidemiológicos. Não existem estudos sobre quadro clínico e laboratorial específicos em idosos, motivo pelo qual as comparações foram feitas com estudos que incluíam pacientes de diversas idades associadas.

A mediana de idade foi 69 anos, com variação de 60 a 94 anos. A maioria dos idosos internados era do sexo masculino e procedente da área urbana de Campo Grande, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo características sócio-demográficas, Campo Grande - 2000 a 2012 (n=80)

Variáveis sociodemográficas	Nº.	%
Idade agrupada em anos		
60-69	42	52,5
70-79	28	35,0
≥ 80	10	12,5
Sexo		
Masculino	63	78,8
Feminino	17	21,2
Procedência		
Campo Grande	62	77,5
Rio Verde de Mato Grosso	3	3,7
Aquidauana	2	2,5
Brasilândia	2	2,5
Outros	11	13,8
Área de origem		
Urbana	78	97,5
Rural	2	2,5

A LV é uma doença que atinge todas as idades, porém na maior parte das áreas endêmicas a maioria dos casos registrados ocorrem em crianças com menos de 10 anos (GONTIJO; MELO, 2004). Vários estudos apresentam maior número de casos na faixa etária de 0-4 anos (NATAL; BOTELHO, 2009; GOES; JERALDO, 2013; SILVA et al., 2001; GOES; DE MELO; JERALDO, 2012; MAZORCHI et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2006). Entretanto, vem ocorrendo uma tendência de modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de aumento na incidência em grupos de adultos jovens (SILVA et al., 2001; GOES; DE MELO; JERALDO, 2012).

A faixa etária de sessenta anos ou mais com LV, distribui-se nos diversos estudos de maneira variável: 2,6% (GOES; DE MELO; JERALDO, 2012); 2,7% (GOES; JERALDO, 2013); 3,1% (SILVA et al., 2001) e 8,7% (OLIVEIRA et al., 2006); do total. No estudo de Druzian et al. (2015), 25% de pacientes estudados tinham mais de 50 anos.

A LV pode encontrar-se subestimada em idosos uma vez que o diagnóstico requer conhecimento específico do comportamento da doença para a faixa etária, o que não vem sendo avaliado em pesquisas científicas. Outro fato a ser destacado é que apesar da frequência da doença ser menor em idosos, a letalidade é elevada (BOTELHO; NATAL, 2009; GOES; JERALDO, 2013).

A maior frequência da doença no sexo masculino também vem sendo descrita

por vários autores (DRUZIAN et al., 2015; GOES; DE MELO; JERALDO, 2012; MAIA-ELKHOURY et al., 2008; MALIK et al., 2006; NATAL; BOTELHO, 2009; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001; WERNECK et al., 2002). Apesar da importância epidemiológica, tal fato ainda não se encontra totalmente esclarecido. No estudo de Oliveira et al. (2010) não foi possível estabelecer qualquer relação entre o sexo masculino e a doença, por falta de informações passíveis de análise. No de Belo et al. (2013), os resultados também foram conflitantes. Oliveira et al. (2006), descreveram que a doença ocorreu predominantemente no sexo masculino, embora com uma similaridade entre os sexos nos extremos de idade. Já em outros estudos, a predominância masculina exacerbou-se progressivamente com o aumento da faixa etária (MAZORCHI et al., 2009; SILVA et al., 2001). Ressalta-se ainda, o estudo de Oliveira et al. (2008) que demonstrou a infecção assintomática vem ocorrendo sem preferência por gênero.

Sousa et al. (2008), justificaram hipoteticamente a maior infecção no sexo masculino aos 30 anos, por tratarem-se de indivíduos ativos, trabalhadores em áreas que oferecem maior risco. Outra hipótese é que fatores genéticos estejam envolvidos no desenvolvimento da doença clínica (BLACKWELL, 1996; LIPOLDOLVÁ et al., 2000). Esta possível associação da suscetibilidade masculina a fatores genéticos já foi sugerida em um estudo realizado no Piauí, embora as causas ainda não tenham sido devidamente esclarecidas (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990).

Guerra-Silveira e Abad-Franch (2013) investigaram os papéis da fisiologia e comportamento dos gêneros na indução das doenças infecciosas. A hipótese fisiológica postula que as interações entre os hormônios sexuais e o sistema imunológico possam tornar um gênero mais suscetível à infecção e doença, com diferenças genéticas provavelmente exercendo alguma interferência.

Neste contexto, espera-se que nas faixas etárias em que os hormônios sexuais são fisiologicamente ativos, a incidência de leishmaniose seja polarizada para o sexo masculino pois o estrogênio incrementa a resposta celular do tipo Th1. Esta diferença de incidência relacionada ao gênero deveria diminuir entre os idosos, quando os níveis de estradiol diminuem acentuadamente em mulheres.

Existe ainda a hipótese comportamental, que postula uma relação da infecção com a exposição específica de cada sexo ao contágio. Maior exposição geralmente surge de diferenças de comportamento.

No entanto, mesmo que em idosos a exposição e os níveis de estrógeno se assemelhem, a proporção de casos masculinos foi quatro vezes maior que a de

femininos.

Diversos autores relataram o aumento da incidência de LV em área urbana (BARBOSA, 2013; COSTA et al., 2005; DESJEUX, 2001; DRUZIAN et al., 2015; GONTIJO; MELO, 2004; JERONIMO et al., 1993; MARZOCHI et al., 1994; PONTE et al., 2011; SILVA et al., 2001; WERNECK et al., 2002).

Os pacientes foram em sua maioria procedentes de área urbana. A população brasileira concentra-se 80% em área urbana e 20% em área rural, em Mato Grosso do Sul, 2.097.716 (85%) pessoas residem em área urbana e 351.625 (15%) em área rural. (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Em relação a doença, na década de 80, constatou-se uma transformação drástica na distribuição geográfica, que inicialmente restrita às áreas rurais do nordeste brasileiro, avançou para outras regiões indenes alcançando inclusive a periferia de grandes centros urbanos (GONTIJO; MELO, 2004). O fenômeno de migração ocorreu particularmente em áreas pobres onde a transmissão é facilitada por habitação e saneamento inadequados (LUZ et al., 2009; MAIA-ELKHOURY et al., 2008; WERNECK, 2010). Associado a isto há ainda um complexo de fatores, como mudanças ambientais e climáticas, redução dos investimentos em saúde e educação, descontinuidade das ações de controle, adaptação do vetor aos ambientes modificados pelo homem, fatores pouco estudados ligados aos vetores (variantes genéticas), e novos fatores imunossupressores, tais como a infecção pelo HIV (BARBOSA, 2013; PONTE et al., 2011).

O papel da estrutura domiciliar e da prestação de serviços urbanos na cidade, como preditores da ocorrência de LV, foram estudados por Costa et al. (2005). Estes autores verificaram que o risco de adquirir a doença foi significativamente mais elevado para aqueles que viviam em casas com sistema de esgoto inadequado e não tinham coleta regular de lixo. Melhorar a estrutura do domicílio e a prestação de serviços urbanos básicos podem ser estratégias eficazes para controlar a propagação da LV nas áreas urbanas.

As relações entre os componentes da cadeia de transmissão neste novo ambiente parecem ser bem mais complexas e variadas do que no rural (GONTIJO; MELO, 2004). Várias zoonoses têm assumido cada vez mais importância para a saúde pública devido à sua incidência em áreas urbanas. No entanto, esta taxa de pacientes na região urbana aumentou sem redução da incidência da doença em área rural (SILVA et al., 2001).

As variáveis relacionadas às manifestações clínicas compõe a tabela 2. Febre,

fraqueza e emagrecimento foram os sintomas mais comuns.

O diagnóstico oportuno e tratamento dos casos humanos da LV é essencial para o paciente e para a comunidade (CHAPPUIS et al., 2007), constituindo-se uma das três principais medidas do Programa Brasileiro de Controle da Leishmaniose (BRASIL, 2011).

Na tabela 2 encontram-se a frequência de cada intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, tipo de entrada na admissão hospitalar e manifestações clínicas.

Tabela 2 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo aspectos clínicos, Campo Grande - 2000 a 2012

Variáveis	n	Nº.	%
Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico	76		
> 120 dias		8	10,6
61-120 dias		15	19,7
≤ 60 dias		53	69,7
Tipo de entrada	76		
Caso novo		72	94,7
Recidiva		4	5,3
Manifestações clínicas			
Fraqueza	73	69	94,5
Febre	72	61	84,7
Emagrecimento	70	57	81,4
Hepatomegalia	72	42	58,3
Esplenomegalia	72	37	51,4
Adinamia	80	37	46,3
Hiporexia	80	22	27,5
Dor abdominal	80	14	17,5
Edema	80	12	15,0
Tosse seca	80	10	12,5
Diarréia	80	9	11,2
Sangramento	72	2	2,8

Nota: o mesmo paciente poderia apresentar mais de um tipo de comorbidade

No presente estudo, 30% dos pacientes tiveram LV diagnosticada com mais de 60 dias do aparecimento dos sintomas, sendo a mediana de 59 dias, com variação de 5 a 305 dias. Existem vários estudos que relataram intervalo de tempo semelhante, porém nenhum deles foi específico para população idosa. Oliveira et al. (2006) observaram que na maioria dos casos o diagnóstico foi feito com 11 a 20 dias de doença. Leite e Araújo (2013), encontraram um tempo decorrido dos primeiros sintomas até a instituição do tratamento variando de seis a 119 dias, com média de 44

dias, porém este estudo incluía crianças. Já no estudo de Druzian et al. (2015), a mediana de tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 31 dias, sendo maior nos pacientes não-HIV (51,2 dias) do que nos pacientes HIV (39,9 dias).

Silva et al. (1997), registraram que 93% dos pacientes, haviam procurado mais de uma vez os ambulatórios, hospitais e postos de saúde antes de receberem tratamento para LV, fato que se deu em média no terceiro mês de doença. Esta porcentagem tem diminuído ao longo dos anos, porém ainda há necessidade de ampliar o conhecimento do quadro clínico da LV com as peculiaridades específicas de cada grupo de pacientes.

O fato do tempo decorrente do início dos sintomas para o diagnóstico ser variável é compreensível uma vez que o mesmo é influenciado por diversos fatores, além da idade por si.

O conhecimento dos profissionais que atuam nas regiões de incidência da doença também são determinantes para um menor tempo entre início dos sintomas e diagnóstico.

Luz et al. (2009) fizeram um estudo no qual desenvolveram um modelo de atendimento para pacientes com LV e uma estratégia para alcançar a cooperação dos trabalhadores em saúde. Nos municípios em que houve participação inferior a 50% nas reuniões de implementação das estratégias, o número médio de casos de LV foi significativamente maior. Percebeu-se ainda que a adesão ao programa foi maior onde haviam profissionais com contrato permanente no serviço de saúde. A natureza do contrato de trabalho representa um motivo de preocupação uma vez que, no sistema de saúde brasileiro, há uma alta rotatividade de profissionais com contratos temporários.

Neste contexto, cita-se o estudo de Malik et al. (2006) no qual revisaram 34 casos de LV atendidos no Hospital de Doenças Tropicais de Londres, nos anos de 1985 a 2004, e encontraram o tempo de início de sintomas e diagnóstico variando de um a 11 meses com média de três meses. Consideraram que a demora para o diagnóstico tenha ocorrido pela não suspeição da doença devido a sua baixa frequência no país, sendo que durante os 20 anos correspondentes ao período do estudo, os pacientes diagnosticados haviam viajado para regiões onde a LV é endêmica, eram imigrantes, refugiados ou turistas. Fato este que não ocorre no Brasil, onde a doença é endêmica e a equipe de saúde deve estar apta para diagnosticar e tratar o paciente oportunamente.

Muitos idosos não relatam sintomas potencialmente importantes devido às suas expectativas sobre a doença como parte normal do envelhecimento. As respostas fisiológicas alteradas podem resultar na ausência de sintomas típicos como o infarto

agudo do miocárdio sem dor (NICOLAU et al., 2014). A história clínica pode ser imprecisa principalmente quando associada a distúrbios cognitivos e sintomas de condições crônicas podem sobrepor-se aos de doença aguda coexistente (KANE et al., 2014a).

Em relação às infecções, o clínico que atende pacientes idosos deve estar ciente de apresentações não-clássicas neste grupo etário como inexplicável mudança na capacidade funcional, declínio do estado mental, perda de peso, fadiga e quedas (NORMAN; YOSHIKAWA, 1996). Outra dificuldade para o diagnóstico é a semelhança de sintomas de outras doenças infecciosas que são comuns em áreas de ocorrência da LV, como por exemplo, doença de Chagas, malária, esquistossomose, febre tifoide e tuberculose (GONTIJO; MELO, 2004).

Neste estudo a maioria dos pacientes apresentou-se como caso novo. O estudo de Oliveira et al. (2006) 7,5% dos pacientes tratados apresentaram recidiva. No estudo de Druzian et al. (2015), a maioria dos pacientes que apresentou recidiva da doença era HIV positivo, dos oito pacientes que não eram HIV positivos, dois eram idosos com mais de 85 anos.

A febre é um sinal frequente na LV, variando sua presença de 94,2% a 99,5% (DAHER et al., 2008; GOES; DE MELO; JERALDO, 2012; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001). Apesar da maioria dos pacientes neste trabalho apresentarem febre, esta não foi constatada em 15% dos idosos com LV. Devemos considerar que idosos tendem a apresentar temperatura corporal menor que a de adultos jovens. Isto gera, na prática clínica, dificuldades para definir qual a variação da temperatura basal decorrente do processo do envelhecimento e a quantificação de febre no idoso (GORZONI et al., 2010). Idealmente todo idoso deveria ter sua temperatura basal verificada semanal ou mensalmente. Justifica-se este cuidado pela predisposição, relacionada ao envelhecimento, para síndromes com temperaturas atípicas como infecções afebris e hipotermia (KENNEY; MUNCE, 2003; GOMOLIN et al., 2005; VAN SOMEREN, 2007).

Associa-se com frequência ao envelhecimento normal outros fatores relacionados a reduções da temperatura basal, como diabetes mellitus, doenças neurológicas, desnutrição, sarcopenia, imobilidade e medicamentos (barbitúricos, opióides, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, fenotiazidas e alfa-bloqueadores) (KENNEY; MUNCE, 2003; MALLETT, 2002; GORZONI; PIRES, 2006). Existem dados encontrados na literatura que são úteis para a prática clínica. Como por exemplo, considerar febre o aumento $\geq 1,1$ o C na temperatura basal de idosos (NORMAN; YOSHIKAWA, 1996).

Em relação à fraqueza, existem muitas outras formas de descrever o sintoma, como: adinamia, fadiga e cansaço, com conseqüente falta de padronização metodológica, o que possivelmente influencia na variação estatística encontrada em vários estudos, com prevalência variando de 38,5% a 88,2% (DAHER et al., 2008; GOES; MELO; JERALDO, 2012; NUNES; ARAÚJO; CALHEIROS, 2010; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001). Neste estudo a prevalência foi alta (95%), o que pode estar associado não só com a LV, mas também ao fato do sintoma ser atribuído ao envelhecimento por si, além de fazer parte do quadro clínico de diversas doenças prevalentes nesta faixa etária.

O relato de perda de peso foi frequente. Em estudos relacionados a LV, a perda de peso variou de 31,9% a 96% (DAHER et al., 2008; GOES; DE MELO; JERALDO, 2012; NUNES; ARAÚJO; CALHEIROS, 2010; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001). No idoso, a perda de peso pode ser manifestação de várias doenças como, depressão (18%); câncer (16%); desordens gastrintestinais não neoplásicas (11%); hipertireoidismo (9%); medicamentos (9%); anormalidades neurológicas (7%) e outros como tuberculose (6%). Em 24% dos casos a etiologia não é identificada (WATCHEL; FRETWELL, 2008). Em áreas endêmicas para LV, há necessidade de valorizar-se a perda de peso como possibilidade diagnóstica de LV no idoso principalmente quando associada à febre.

Uma vez que os parasitas replicam-se no sistema reticuloendotelial, há um acúmulo dos mesmos no baço, fígado e medula óssea. O fígado encontra-se aumentado por hipertrofia e hiperplasia difusa das células de Kupffer, que possuem numerosas formas amastigotas de *Leishmania*. Ocorre ainda moderada expansão dos espaços porta por infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Os hepatócitos encontram-se com leve grau de tumefação e esteatose. No baço, a reatividade do sistema fagocítico-mononuclear e a congestão dos sinusoides esplênicos são responsáveis pela esplenomegalia (DUARTE; BADARÓ, 2010).

A frequência de aumento destes órgãos em idosos, encontrada neste estudo, foi menor que a encontrada nos demais, nos quais variou de 73% a 98% para hepatomegalia e de 77% a 99% para esplenomegalia (DAHER et al., 2008; GOES; DE MELO; JERALDO, 2012; NUNES; ARAÚJO; CALHEIROS, 2010; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001). Por outro lado, a menor frequência deste sinal também vem sendo descrita em pacientes com coinfeção HIV/*Leishmania* (DRUZIAN et al. 2015; LINDOSO et al. 2014; ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010).

A hepatoesplenomegalia ocorre devido a replicação dos parasitas no sistema

reticuloendotelial. No HIV sugere-se uma menor proliferação das células de Kupffer, bem como aumento da fibrogênese hepática causada pela infecção do próprio HIV (LINDOSO et al., 2014). No idoso, a diminuição da resposta imune celular poderia ser uma explicação possível para a menor frequência de aumento de fígado e/ou baço. Assim sendo, suspeitar de leishmaniose apenas para os procedentes de área endêmica com febre e aumento de baço (GOES; MELO; JERALDO, 2012; OLIVEIRA et al., 2006) pode atrasar o diagnóstico da doença em idosos.

No estudo de Silva et al. (2001) e Oliveira et al. (2006) o sangramento como sinal na LV, ocorreu em uma frequência maior que a do presente estudo 10% e 11% dos pacientes respectivamente. Neste estudo foi 2,8% e uma das possibilidades menor frequência de sangramento seria uma menor queda de plaquetas devido a um menor sequestro esplênico de células sanguíneas secundário ao não aumento do baço, na mesma frequência dos demais estudos.

Linfadenomegalia descrita por Nail e Iman (2013), na África, não foi observada em idosos deste estudo, assim como no estudo de Goes, De Melo e Jeraldo (2012). Estudos que descrevem as características clínicas da doença realizados no Brasil, não priorizam mais a descrição deste sinal (DAHER et al., 2008; GOES; MELO; JERALDO, 2012; NUNES, ARAÚJO; CALHEIROS, 2010; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001).

Outras queixas ocorreram em menor número, assim como em outros estudos, e em porcentagem variável (DAHER et al., 2008; GOES; MELO; JERALDO, 2012; NUNES; ARAÚJO; CALHEIROS, 2010; OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2001). São queixas inespecíficas, e podem estar presentes nas diversas comorbidades comumente apresentadas por idosos, como por exemplo, edema secundário a insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca ou até mesmo a insuficiência vascular periférica.

Os dados relacionados às comorbidades e a frequência de uso contínuo de medicamentos encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo presença de comorbidade e uso de medicamento, Campo Grande - 2000 a 2012

Variáveis	Nº.	%
Presença de comorbidade	57	71,2
Uso contínuo de medicamento	67	83,7
Doença crônica associada		
Hipertensão arterial	45	56,2
Diabetes <i>mellitus</i>	19	23,7
Insuficiência renal	8	10,0
Insuficiência cardíaca	8	10,0
Insuficiência coronariana	3	3,7

Nota: o mesmo paciente poderia apresentar mais de um tipo de comorbidade

Setenta e um por cento dos pacientes apresentaram pelo menos um tipo de doença crônica não infecciosa associada, sendo a hipertensão a mais freqüente (Tabela 3). Dos 80 pacientes da presente pesquisa, 71 tiveram registrada a presença ou ausência de HIV/AIDS no prontuário, destes, 2 apresentaram a doença (3,0%).

No estudo de Oliveira et al. (2006), dentre os 12 óbitos ocorridos, cinco (45,4%) apresentaram doenças associadas sendo elas insuficiência renal crônica (2), diabetes (1), cardiopatia (1) e HIV (1). No estudo de Druzian et al. (2015), a comorbidade mais comum foi a AIDS (36,6%). Apesar da prevalência de AIDS estar aumentando na população idosa (BRASIL, 2014a), o maior número de casos ainda encontra-se nas faixas etárias mais jovens, possível motivo pelo qual não foi uma comorbidade frequente neste estudo. As doenças de maior frequência foram as doenças crônicas, perfil característico de indivíduos com mais de 60 anos.

Silva et al. (2012), estudaram 985 idosos, o relato de pelo menos uma doença crônica foi de 95,3%, sendo que 36,5% dos idosos relataram quatro ou mais enfermidades. Dentre as doenças referidas pelos idosos, destacaram-se pressão alta (58,6%), problemas de visão (58,6%) e “reumatismo” (40,5%) (SILVA et al., 2012).

O uso contínuo de medicamentos ocorreu em 83,7% dos pacientes (Tabela 3). No estudo de Silva et al. (2012), o uso de medicamentos nos 15 dias anteriores à resposta do questionário foi de 83,0% e a polifarmácia ocorreu em 35,4% dos indivíduos estudados. Cada idoso utilizava em média $3,8 \pm 3,3$ medicamentos.

Idosos frequentemente recebem prescrição de múltiplos medicamentos em esquemas de dosagens complexos. Isto muitas vezes decorre do fato do paciente consultar vários médicos concomitantemente e não ter consigo uma lista onde esteja o planejamento terapêutico completo. Há ainda, conforme encontrado neste estudo, a

presença de diferentes condições crônicas com medicamentos de eficácia comprovada incluídos nas diretrizes clínicas de tratamento. Somam-se a estes fatos, a utilização de medicamentos sem receita médica e para tratar efeitos colaterais de outros fármacos (KANE et al., 2014b).

O uso de maior quantidade de medicamentos pelos idosos, embora muitas vezes necessário, pode acarretar graves consequências, tais como maior número de reações adversas, risco de uso de medicamentos inadequados, dificuldade de adesão ao tratamento farmacológico, além de levar ao incremento do risco de morbimortalidade. Acrescentem-se as limitações físicas e cognitivas presentes nesta etapa da vida que podem dificultar a correta utilização desses produtos, especialmente em situações de polifarmácia (SILVA et al., 2012).

O diagnóstico foi confirmado por exame parasitológico direto em 54 pacientes (67,5%), somente por sorologia (IFI ou TR) em 24 (30,0%) e em apenas 2 pacientes (2,5%) por critérios clínicoepidemiológicos.

Segundo o Informe Epidemiológico de Leishmanioses das Américas, dos oito países que notificaram casos em 2013, Colômbia, México, Honduras, El Salvador e Guatemala tiveram 100% dos casos confirmados laboratorialmente (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2015). Já alguns estudos apresentaram maior porcentagem de confirmação dos casos através de critérios clínico-epidemiológicos, sendo 15% no estudo de Goes; De Melo e Jeraldo (2012) e 18,14% no estudo de Barbosa (2013). Como a presente pesquisa propõe o estudo de uma faixa etária com possíveis manifestações clínicas atípicas a quase totalidade dos casos com confirmação laboratorial foi oportuna

Na tabela 4 encontra-se a positividade dos testes laboratoriais realizados para diagnóstico da leishmaniose visceral.

Tabela 4 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo positividade de exames laboratoriais diagnósticos, Campo Grande - 2000 a 2012

Exames diagnósticos	Positivos/realizados	%
Exame direto de AMO	54/68	79,4
ELISA	2/2	100,0
Teste imunocromatográfico	27/38	71,0
Imunofluorescência indireta	31/32	96,8
Titulação da IFI	31	
1:80	11/31	35,5
1:160	10/31	32,3
1:320	8/31	25,8
1:1280	1/31	3,2
Não relatado	1/31	3,2

Nota: aspirado de medula óssea (AMO)

No estudo de Oliveira et al. (2006), dos 145 pacientes investigados, 95% foram submetidos ao aspirado de medula óssea para a pesquisa direta do parasita e 53% foram submetidos a IFI. No estudo de Assis, Rabello e Werneck (2012), dos 404 pacientes com suspeita clínica incluídos no estudo, 53% tiveram o diagnóstico confirmado para LV por métodos parasitológicos e 18% por testes sorológicos positivos. No estudo de Goes, De Melo e Jeraldo (2012), o principal critério de confirmação dos casos suspeitos de LV foi a resposta positiva pela técnica de IFI isoladamente (71,4%).

Sabe-se que a demonstração do parasita em material de biópsia ou punção aspirativa de baço, fígado ou medula óssea tem especificidade de 100%, mas a sensibilidade é muito variável, pois a distribuição dos parasitas não é homogênea no mesmo tecido. A sensibilidade do aspirado de medula óssea varia de 53% a 86% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Neste estudo foi encontrada positividade de 79,4% para este exame, sendo que, apesar da técnica ser invasiva (ASSIS; RABELLO; WERNECK, 2012) não houve relato de complicação. Já no estudo de Goes e Jeraldo (2013), a positividade do exame parasitológico direto foi de 66,7%, e no de Alvarenga et al. (2010), de 73,5%.

Uma vez que o exame de AMO exige infraestrutura e profissionais qualificados, não são procedimentos adequados para estudos epidemiológicos em larga escala (SUNDAR; RAI, 2002).

A marcada estimulação policlonal de linfócitos B existente na LV, resulta em hipergamaglobulinemia e grande produção de anticorpos, o que facilita o diagnóstico através de testes sorológicos, evitando os métodos parasitológicos invasivos.

Em idosos saudáveis o percentual de linfócitos B periféricos e a produção de

anticorpos não são significativamente menores, porém, a qualidade da imunidade humoral declina com a idade e como consequência clínica ocorre menor proteção contra fungos, protozoários e menor resposta à vacinação em comparação a adultos jovens (ESQUENAZI, 2008). Por outro lado, embora não seja uma regra, a incidência de algumas doenças autoimunes aumenta com a idade. Neste contexto, já foi demonstrado que o aumento dos níveis de autoanticorpos leva ao desenvolvimento de artrite em indivíduos idosos (BUGATTI et al., 2007). Sendo assim, testes sorológicos nesta faixa etária possivelmente apresentem-se de forma diferente tanto pela alteração qualitativa de linfócitos B, quanto pela possibilidade de maior incidência de reações cruzadas causadas pelo aumento de autoanticorpos (GOES; JERALDO, 2013).

No Brasil, os exame imunológico mais utilizado é a IFI (BRASIL, 2014), que é limitada em termos de especificidade e reprodutibilidade. A IFI expressa os níveis de anticorpos circulantes apresentando sensibilidade de 84,61% até 100% (CUNHA, 2001) e baixa especificidade. No presente estudo, praticamente todos os indivíduos que foram submetidos a IFI apresentaram o teste positivo. Já no de Goes e Jeraldo (2013), a positividade da IFI foi de 83,9%.

Com o objetivo de facilitar o acesso ao diagnóstico laboratorial, mais recentemente tem sido desenvolvidos testes rápidos, como o que utiliza o antígeno rk39, em uso no Brasil e que tem demonstrado boa sensibilidade e especificidade, além de rapidez e facilidade de execução. Apresentou 93% de sensibilidade e 97% de especificidade relacionadas ao teste (ROMERO; BOELAERT, 2010), assemelhando-se aos resultados de uma recente metanálise sobre o uso desse teste para o diagnóstico da LV humana em diversas áreas endêmicas do mundo (MAIA et al., 2012). No presente estudo, a positividade do teste imunocromatográfico foi de 71%.

Não existe um consenso sobre método diagnóstico ideal para os pacientes com LV, nem mesmo uma avaliação específica da sensibilidade dos vários exames em pacientes idosos.

Na tabela 5 encontram-se as frequências das alterações laboratoriais inespecíficas.

Tabela 5 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral segundo exame laboratoriais inespecíficos, Campo Grande, 2000 a 2012

Variáveis	n	Nº.	%
Anemia (hg<12g/dL)	80	72	90,0
Leucopenia (leucócitos<3500/mL)	80	52	65,0
Plaquetopenia (plaquetas < 150.000/mL)	80	65	81,0
Hipoalbuminemia (<3,5mg/mL)	67	59	88,0
Inversão albumina/globulina	67	56	83,6
Creatinina >1,2mg/dL	77	36	47,0

Dentre as alterações do hemograma, anemia ocorreu na quase totalidade dos pacientes (90%) (Tabela 5) à semelhança de outros estudos que descrevem esta alteração em pacientes com LV (GÓES; JERALDO, 2013; OLIVEIRA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2010; SILVA et al., 2001).

A anemia em idosos segundo Milagres et al. (2015) é pouco estudada e subdiagnosticada, diferentemente do que ocorre na faixa etária pediátrica e em mulheres em idade fértil. A anemia para faixa etária varia de 7,7% a 67,5%, sendo a etiologia decorrente principalmente de doença crônica, deficiência nutricional e inexplicada. Portanto, a anemia além de estar associada à LV, pode estar presente em diversas situações clínicas, sendo possível uma sobreposição de causas diferentes em indivíduos com 60 anos ou mais, o que pode agravar o quadro clínico.

A plaquetopenia foi a segunda alteração mais frequente do hemograma (81%) seguida da leucopenia (65%) (Tabela 5), achados também descritos por Oliveira et al. (2006).

A pancitopenia foi encontrada em 46 (57%) pacientes do presente estudo. Deve-se lembrar da LV na presença de pancitopenia em áreas endêmicas, porém, o diagnóstico diferencial para esta alteração laboratorial se faz indispensável. Dentre as diversas causas possíveis para pancitopenia em idosos, encontram-se: deficiência de vitamina B12, uso de fármacos (como por exemplo o metotrexato), artrite reumatóide com Síndrome de Felty e esplenomegalia, infecções virais como hepatite (B e C) e HIV, cirrose hepática com esplenomegalia, síndrome mielodisplásica e anemia aplásica e neoplasias sólidas com invasão medular (TOY et al., 2015).

A hipoalbuminemia foi frequente (88%) neste estudo, semelhante ao de Oliveira et al., 2010. A inversão albumina/globulina ocorreu em 84% dos casos.

A albumina menor que 3,5g/dL pode ser considerada um dos principais

indicadores de desnutrição em idosos. Os dados apontam para uma prevalência de desnutrição em idosos residentes em domicílios em nível de 1% a 15%, para idosos internados em hospitais essa proporção oscila entre 35% e 65% e para os idosos institucionalizados detecta-se desnutrição em 25% a 60% (WELLS; DUMBRELL, 2006). No estudo de Salgado et al. (2010), 84,3% dos pacientes idosos internados por diversas causas apresentavam hipoalbuminemia.

O estado nutricional, por sua vez, é um dos principais moduladores da resposta imune, sendo, por um lado, importante determinante do risco e do prognóstico de doenças infecciosas e, por outro, diretamente influenciado pela infecção. Este padrão de interação sinérgico, é um fenômeno crucial tanto para a compreensão da dinâmica populacional das infecções quanto para o estabelecimento de estratégias para o controle das mesmas. Os resultados mais robustos, avaliados em estudos de “coorte”, sustentam a hipótese de que a desnutrição é um importante fator de risco para desenvolvimento da LV doença. Os estudos de caráter transversal são consistentes com esses resultados (WERNECK; HASSELMANN; GOUVÊA, 2011).

Sabe-se que a LV é precedida por um período de hiporexia, que a maioria dos pacientes apresentam perda de peso na fase que antecede o diagnóstico e ainda, que a desnutrição ocorre em uma porcentagem de idosos independente da infecção por *Leishmania*. Portanto, a solicitação da dosagem de albumina sérica e condutas específicas visando a manutenção do estado nutricional do idoso são imprescindíveis para melhor evolução clínica destes pacientes.

Alteração laboratorial da creatinina sérica esteve presente em quase metade dos pacientes (47%) (Tabela 4). Rigo, Rigo e Honer (2009) encontraram um maior percentual de alteração da dosagem sérica de uréia e creatinina em adultos do que em crianças com LV, sendo que a explicação sugerida foi de que a alteração da função renal nos adultos pudesse decorrer da presença de comorbidades. Clinicamente, a creatinina sérica é o marcador de função renal mais frequentemente utilizado; entretanto, no idoso, é influenciada por vários fatores. A diminuição da massa e da atividade muscular e o menor consumo de proteínas fazem com que o idoso tenha uma creatinina sérica “aparentemente normal” associada a graus variados de função renal (SWEDKO et al., 2003). Sendo assim, a prevalência de insuficiência renal na admissão pode estar subestimada. Ressalta-se ainda que a febre e a queda do estado geral que ocorrem na LV, podem contribuir para a desidratação no paciente idoso, o que poderia acarretar uma insuficiência renal de causa pré renal. Soma-se a isto, a diminuição da sensação de sede em idosos, que conduz a uma diminuição do consumo de líquidos.

As alterações laboratoriais estiveram presentes na grande maioria dos idosos, muitos deles poderiam apresentá-las anteriormente à doença por motivos outros, como por exemplo comorbidades. Porém, citopenias, queda de albumina e aumento de creatinina podem dificultar o manejo clínico de idosos com LV.

Pode-se verificar na tabela 6, a frequência do uso de medicamentos específicos para tratamento da LV, seus efeitos adversos e o uso de antibióticos.

Tabela 6 - Distribuição de idosos segundo fármacos utilizados para tratamento de leishmaniose visceral, uso de antibiótico e reações adversas, Campo Grande - 2000 a 2012

Variáveis	n	Nº.	%
Fármaco inicial	80		
Anfotericina B Lipossomal		39	48,8
Anfo B Desoxicolato		28	35,0
Antimoniato de N-metil glucamina		13	16,2
Quantidade de fármacos específicos para tratamento da LV utilizados	80		
Um		55	68,8
Mais de um		25	31,2
Reação adversa ao antimoniato de N-metil glucamina	13		
Pancreatite		5	38,4
Arritmia		1	7,6
Insuficiência renal aguda		1	7,6
Reação adversa a anfotericina B desoxicolato	31		
Insuficiência renal aguda		18	58,0
Alergia		1	3,2
Vômito		1	3,2
Hipersensibilidade		1	3,2
Reação adversa a Anfotericina B lipossomal	62		
Tremor		3	4,8
Uso de antibiótico	78	34	43,6

O antimoniato de N-metil glucamina foi a droga inicial menos utilizada, e a Anfotericina B lipossomal a mais prescrita (Tabela 6). A Anfotericina B desoxicolato foi a que mais apresentou efeitos adversos (68%), seguida do antimoniato de N-metil glucamina (54%) e da Anfotericina B lipossomal (5%) (Tabela 6).

Por mais de sessenta anos, o tratamento das leishmanioses foi realizado com antimoniais pentavalentes, dentre eles o antimoniato de N-metil glucamina, que era o medicamento de primeira escolha. Porém são medicamentos com potencial toxicidade, especialmente se utilizados por períodos prolongados como no caso da LV. O principal efeito colateral é sobre o aparelho cardiovascular (GONTIJO; MELO, 2004). Atualmente, é contra-indicado em pacientes com insuficiência renal, hepática ou

cardíaca, em uso de medicamentos que prolongam o intervalo QT do eletrocardiograma, que apresentem hipersensibilidade aos componentes da formulação e indivíduos maiores de 50 anos (BRASIL, 2011). Porém como o início do presente estudo foi no ano de 2000, alguns pacientes ainda o utilizaram (16,5%), sendo a reação adversa mais freqüente a pancreatite (Tabela 6).

A Anfotericina B desoxicolato tem seu uso limitado por suas reações adversas, incluindo anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrio, febre, flebite, anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia em um terço dos pacientes (BRASIL, 2006; FELIPPIN; SOUZA, 2006). É contra-indicada para pacientes com insuficiência renal (BRASIL, 2011). Na tabela 6, identifica-se que 58% dos pacientes que a utilizaram (18/31), apresentaram alteração de função renal. Segundo Rigo; Rigo e Honer (2009), a chance de encontrar creatinina sérica alterada nos exames pós-tratamento foi 8,9 vezes maior nos pacientes que usaram a anfotericina B, do que nos que usaram N-metil glucamina. Segundo estes autores, o acometimento renal pode ser tanto devido à ação direta da *Leishmania* no interstício renal quanto ao tratamento com as medicações leishmanicidas. Sendo assim, é importante ter conhecimento da função renal basal, solicitar exame qualitativo de urina, verificar comorbidades e realizar um monitoramento da função renal, durante e no pós-tratamento. Deve-se destacar que a hipocalcemia pode ser causa de descompensação cardíaca em pacientes idosos cardiopatas.

Deve-se lembrar ainda que a Anfotericina B encontra-se 90% ligada às proteínas plasmáticas. A literatura aponta que a concentração de proteínas séricas deve ser monitorada para contribuir com eficácia e segurança na utilização de terapia medicamentosa com fármacos que apresentam afinidade por estas proteínas (SECOLI, 2010).

A maioria dos pacientes utilizou como tratamento inicial a Anfotericina B lipossomal. O antimoniato e a anfotericina B desoxicolato ainda foram utilizadas no presente estudo uma vez que no período inicial do mesmo o uso da Anfotericina B lipossomal ainda não havia sido protocolado e a mesma não era disponibilizada para tratamento em idosos. No Brasil, esta é a droga de primeira escolha para tratamento de pacientes portadores de LV com mais de 50 anos de idade, co-infectados com HIV / AIDS, com doenças imunossupressoras, cardíaca ou renal (BRASIL, 2011). Este fato justifica a grande frequência de idosos que a utilizaram, assim como em estudos com população co-infectada (COTA et al., 2013; DRUZIAN et al., 2015). Pode-se observar que praticamente não houveram reações adversas ao seu uso (Tabela 6).

O problema relacionado a Anfotericina B lipossomal é o custo elevado que dificulta o seu uso em larga escala na saúde pública (BRASIL, 2006).

O uso de antibiótico ocorreu em apenas 43,6% dos idosos, fato que pode ser justificado pela não utilização da terapia antimicrobiana de forma empírica.

Em idosos, as RAM representam um importante problema de saúde pública. Estima-se que o risco para RAM e de hospitalização por esta causa seja, respectivamente, sete e quatro vezes maior em idosos do que em jovens (MCLEAN; COUTEUR, 2004). Na Europa, 20% dos idosos procuraram serviço ambulatorial devido a RAM, e cerca de 10-20% das internações em hospitais geriátricos foram relacionadas a elas (LAROCHE et al., 2007).

O uso da Anfotericina B lipossomal é estabelecido para idosos (BRASIL, 2011), percebe-se que há efetiva redução de RAM, o que pode contribuir para diminuição do período de internação e até mesmo da letalidade.

Como os pacientes com LV são neutropênicos, tem maior risco de apresentar infecção bacteriana oculta (BRASIL, 2011). Pacientes com foco infeccioso definido ou toxemiados devem receber antibiótico segundo o manual para Redução da Letalidade. A relação entre a toxemia e a presença de doença bacteriana grave está bem estabelecida. Assim, pacientes com alteração da perfusão de órgãos, com má perfusão periférica, alteração do estado de consciência, taquipneia, taquicardia, hipotensão, oligúria ou distúrbios da coagulação sanguínea devem receber o diagnóstico presuntivo de sepse e a antibioticoterapia empírica deve ser iniciada (BRASIL, 2011).

As alterações já descritas relacionadas a faixa etária, podem contribuir para que as infecções bacterianas sejam mais graves. Em crianças menores de dois meses, recomenda-se o uso de antibióticos, considerando que essas crianças podem desenvolver infecções bacterianas graves, com apresentação clínica sutil, e que as alterações hematológicas próprias da LV podem dificultar a identificação do quadro infeccioso. Estas características podem ser atribuídas de forma semelhante aos idosos, sendo então possível que a associação de antibiótico de forma mais precoce a esta faixa etária possa contribuir para redução da letalidade.

Na tabela 7 encontram-se as frequências de complicações, a evolução dos pacientes e classificação dos mesmos de acordo com os critérios de gravidade.

Tabela 7 - Distribuição de idosos segundo complicações da LV, evolução e critérios de gravidade, Campo Grande - 2000 a 2012

Variáveis	n	Nº.	%
Complicações			
Infecção bacteriana	80	33	71,2
Sangramento	72	2	2,8
Critério de gravidade clínico	80	14	17,5
Critérios de gravidade clínico e laboratorial	80	35	43,7
Evolução	80		
Óbito		16	20,0
Cura		64	80,0

No presente estudo, 41% (33) dos pacientes evoluiu com infecção bacteriana (Tabela 7), sendo a pneumonia a mais frequente em 54,4% (18) dos casos. O sangramento, praticamente não ocorreu.

As complicações infecciosas e hemorrágicas são os principais fatores associados à morte na LV (ANDRADE; ROCHA, 1990; BARBOSA; COSTA et al., 2013; COLLIN et al., 2004; SANTOS et al., 2002; WERNECK et al., 2003).

Infecção bacteriana secundária a LV é um fator de risco bem conhecido e relacionado à sepse (BELO et al., 2014; COSTA et al. 2010; OLIVEIRA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2010). No estudo de Oliveira et al. (2006), dentre as complicações adquiridas durante a doença, a maior parte dos pacientes evoluiu com pneumonia. Segundo Oliveira et al. (2010), dentre as causas que contribuíram para o óbito, as infecções bacterianas foram as principais, ocorrendo em 49% dos pacientes. Insuficiência respiratória foi constatada 30,9%, insuficiência renal aguda em 20%, insuficiência hepática em 14,5%, hemorragia (digestiva, pulmonar, epistaxe e gengivorragia) em 10,9% e arritmia cardíaca em dois 3,6%. Infecções fatais incluíram pneumonia e choque séptico.

O idoso já debilitado pela doença aguda de base torna-se predisposto às infecções e ao desfecho clínico desfavorável. Como a LV causa alterações de hemograma, e indivíduos com 60 anos ou mais costumam apresentar manifestações clínicas atípicas de infecção, acredita-se que a mesma possa ter sido subdiagnosticada, fato agravado pela não padronização de critérios diagnósticos, já que o estudo foi retrospectivo.

Poucos idosos (17,5%) (Tabela 7) atingiram score de gravidade para os critérios clínicos (BRASIL, 2011). Já para os critérios clínicos e laboratoriais 44% foram

classificados como grave (Tabela 7). Não existem estudos que verificaram tais critérios em idosos.

A taxa de letalidade foi de 20% entre os 80 pacientes investigados. Os 16 pacientes que foram a óbito tiveram o diagnóstico confirmado por métodos laboratoriais. Quatro deles não haviam sido submetidos ao aspirado de medula óssea, e tiveram o diagnóstico confirmado por sorologia - imunofluorescência indireta (1:80 em dois casos e 1:160 em um) e teste rápido (um caso).

Maia-Elkhoury et al. (2008), relataram que apesar da resposta satisfatória ao tratamento, com ausência de resistência significativa às drogas, a média de incidência de LV nos últimos 12 anos foi de 2 casos/100.000 habitantes e a taxa de caso fatal foi de 5,5%, enfatizando um aumento de 117% em 2005 (6.9%) quando comparado aos índices de caso fatal em 1994 (3,2%).

A letalidade por LV tem variado em diversas regiões do mundo, com taxas de 1,5% (93 óbitos em 6224 casos de LV entre 2004-2008) em Bangladesh, 2,4% (853/34918) na Índia e 6,2% (91/1477) no Nepal. Alguns estudos realizados nessas regiões, com investigação de óbitos, têm identificado que essas taxas de letalidade na realidade aproximam-se de 20%, e que óbitos ocorrem sem que o paciente tenha acesso ao diagnóstico da doença. Estudo recente no Sudão estimou que 91% dos óbitos por LV na região não tinham sido reconhecidos em vida, principalmente nas áreas de conflitos armados e de extrema pobreza (ALVAR et al., 2012).

No Brasil, a letalidade da LV no ano de 2014 foi de 6,9% (BRASIL, 2015). Estudos em diferentes localidades do país têm apresentado uma taxa de letalidade que varia de 8,1% a 18,4% (ALVARENGA et al., 2010; LEITE; ARAÚJO et al., 2013; MADALOSSO et al., 2012; SAMPAIO et al. 2010). Segundo Martins-Melo et al., 2014, Mato Grosso do Sul é um dos estados com maior índice de mortalidade média anual (0,74 mortes/100.000 habitantes).

As taxas de mortalidade específicas por idade são encontradas nos grupos etários extremos, especialmente em menores de um ano (1,03 mortes / 100.000 habitantes) e ≥ 70 anos de idade (0,36 mortes / 100.000 habitantes). As taxas de letalidade mais elevadas foram encontradas principalmente em ≥ 70 anos de idade (43,8%) e de 60-69 anos de idade (23,3%) (MARTINS-MELO et al., 2014).

São poucos os trabalhos que relatam os sinais e sintomas associados à evolução clínica desfavorável de pacientes com LV (BRASIL, 2011).

A tabela 8 mostra a relação das variáveis com o óbito (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo óbito, aspectos demográficos, causa de hospitalização, comorbidades, uso contínuo de medicamento e tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico, Campo Grande - 2000 a 2012 (n=80)

Variáveis	Óbito				Razão de prevalência (95% IC)	p
	Sim		Não			
	Nº.	%	Nº.	%		
Gênero						
Feminino	4	23,5	13	76,5	1	(1)0,736
Masculino	12	19,0	51	81,0	1,24 (0,46-3,35)	
Grupo etário (anos)						(2)0,299
60-69	9	21,4	33	78,6	1	
70-79	7	25,0	21	75,0	0,86 (0,36-2,03)	
≥ 80	-	-	10	100,0	-	(1)1,000
Causa de hospitalização						
Recidiva	1	25,0	3	75,0	1	
Caso novo	15	19,7	61	80,3	1,27 (0,22-7,34)	(1)0,537
Comorbidades						(1)0,537
Sim	10	17,5	47	82,5	1	
Não	6	26,1	17	73,9	0,67 (0,28-1,64)	
Uso contínuo de medicamento						(1)1,000
Sim	14	20,9	53	79,1	1	
Não	2	15,4	11	84,6	1,36 (0,35-0,28)	
Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico (dias)						(2)<0,001
>120	8	100,0	-	-	1	
61-120	4	26,7	11	73,3	3,75 (1,62-8,68)	
≤60	-	-	53	100,0	-	
≤60	4	100,0	-	-	-	
Dados ausentes*						

* Dados ausentes foram excluídos dos testes estatísticos

(1) Teste exato de Fisher

(2) Teste Qui-quadrado de tendência

No presente estudo não houve associação entre gênero e óbito. Existem estudos em que a letalidade foi maior no sexo masculino, porém nenhum deles específico para pacientes idosos (NATAL; BOTELHO, 2009; DRUZIAN et al., 2015; GOES; JERALDO, 2013; MADALOSSO et al., 2012; MARTINS-MELO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2010). A frequência relativamente alta relacionada ao sexo masculino pode ser causada por fatores sócio econômicos, ambientais ou de comportamento (BORGES et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2010); cogita-se ainda envolvimento de fatores genéticos e hormonais (ALVARENGA et al., 2010).

Porém, no presente estudo, após os 60 anos, não houve diferença entre os subgrupos etários em relação ao óbito. Todos os grandes longevos do estudo (≥ 80 anos) evoluíram para cura. O fato da doença apresentar maior mortalidade na faixa

etária acima de 60 anos, já foi descrito em vários estudos (NATAL; BOTELHO, 2009; DRUZIAN et al., 2015; GOES; JERALDO, 2013; MADALOSSO et al., 2012; MARTINS-MELO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2010) e as hipóteses para este fato são: declínio imunológico, presença de comorbidades e toxicidade dos fármacos empregados no tratamento (OLIVEIRA et al., 2010; LINDOSO et al., 2006). A recidiva foi causa de internação em apenas 5% (4/80) dos pacientes, e não apresentou-se associada ao óbito (Tabela 8). Quando trata-se de recidiva associada a óbito por LV, encontram-se estudos voltados para pacientes com coinfeção. Segundo estudo de Gil-Prieto et al. (2011) pacientes com coinfeção HIV/*Leishmania* tem apresentado taxas de cura mais baixas, maior risco de recidivas, assim como maior letalidade que os imunocompetentes, porém, não associaram as recidivas à letalidade. Já no estudo de Druzian et al., (2015), os autores identificaram a recidiva como uma das variáveis associadas à morte entre os pacientes com LV.

Não foi observada associação entre comorbidade e óbito (Tabela 8). Dos três pacientes com infecção pelo HIV, um evoluiu para óbito.

No estudo de Oliveira et al. (2006) 50% dos pacientes que foram a óbito apresentavam patologia de base: insuficiência renal crônica (2); diabetes mellitus (1); cardiopatia (1) e infecção pelo HIV (1). Já em outro estudo, em 2010, dos 55 pacientes com LV que haviam evoluído para óbito, 70,9% (39) apresentaram na admissão uma ou mais patologias associadas, como asma, bloqueio do ramo direito de segundo grau, citomegalovírus, doença de Addison, doença pulmonar obstrutiva crônica, hemoglobinopatia, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiplo e vírus T-linfotrópico humano (HTLV) (OLIVEIRA et al., 2010).

Alvarenga et al. (2010) descreveram a presença de comorbidade em 28,9% dos pacientes estudados, sendo doença hepática, HIV+/AIDS e doença renal as mais frequentes. Ainda naquele estudo, nos pacientes que apresentavam comorbidade a letalidade foi de 18,4%. Leite e Araujo (2013), estudaram os casos de óbito em pacientes com LV em Mossoró–RN e encontraram algumas doenças associadas como HIV, dengue, etilismo crônico, hipertensão, diabetes mellitus e doença reumatológica em uso de imunossupressores.

Segundo Madalosso et al. (2012), comorbidades estavam presentes em 19,1% dos pacientes, sendo a mais frequente a coinfeção pelo HIV. Algumas doenças concomitantes ou condições associadas ao diagnóstico de LV que contribuíram para o desfecho fatal foram doença hepática, doença cardiovascular, tuberculose, e uso de drogas imunossupressoras (MADALOSSO et al., 2012). Araújo et al. (2012) relataram

que espera-se que pacientes mais velhos apresentem um maior índice de mortalidade por várias razões, como por exemplo, doenças cardiovasculares que podem coexistir com leishmaniose. Estes mesmos autores encontraram um percentual de casos fatais em pacientes com coinfeção HIV/*Leishmania* de 17,7% (12/68), de tuberculose/leishmaniose de 10,5% (4/38). Nove pacientes apresentaram os três tipos de infecção HIV/tuberculose/Leishmaniose, e, destes, 44,4% (4/9) evoluíram para óbito (ARAÚJO et al., 2012). Há evidência clara de que pacientes com LV devem ser testados para HIV (ARAÚJO et al., 2012). No paciente idoso, a taxa de detecção desta infecção nos últimos dez anos apresenta tendência significativa de aumento entre homens e mulheres com 60 anos ou mais (BRASIL, 2014a).

A presença de comorbidades pode apresentar maior interferência no número de óbitos em estudos que compararam faixas etárias diferentes, uma vez que o próprio aumento da idade já pode estar relacionado com fatores que aumentam a letalidade da doença. Outro fator que deve ser levado em consideração são os tipos de comorbidades incluídas em cada estudo, não havendo uma definição metodológica padrão.

Não foi observada associação entre terapia medicamentosa contínua e óbito (Tabela 8). Não existem estudos na literatura que tenham pesquisado esta associação. Porém, sabe-se das repercussões potenciais do uso de medicamentos em idosos, que podem ser consideradas um importante problema de saúde pública, uma vez que estão relacionadas ao aumento da morbimortalidade (SECOLI, 2010).

A incidência de óbito foi maior conforme aumentou o tempo decorrido entre o início dos sintomas até o diagnóstico. Para diagnósticos realizados no intervalo de 61-120 dias do início dos sintomas, a frequência de óbito foi de 26,7%, aumentando para 100% em intervalos mais longos (Tabela 8). Não houve óbito entre os pacientes diagnosticados no prazo de 60 dias do início dos sintomas (Tabela 8).

Araújo et al. (2012) revelam que é possível detectar fatores associados à morte por LV na primeira suspeita clínica da doença e, por conseguinte, identificar os pacientes mais vulneráveis. O diagnóstico rápido e a aplicação precoce de medidas concretas e eficazes para os pacientes contribuiria para a redução da letalidade da doença.

Alguns estudos citados no Manual de Redução de Letalidade (BRASIL, 2011) que relacionam diagnóstico e mortalidade, observaram que pacientes com a duração da doença de cinco meses ou mais apresentaram maior risco de morrer em decorrência da LV (COLLIN et al., 2004; SEAMAN et al., 1996). Na Tunísia, identificaram sete

fatores associados ao mau prognóstico em crianças com LV, sendo um deles tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica maior que 56 dias (ABDELMOULA et al.; 2003). Outros autores, mais recentemente, confirmaram esta relação entre tempo de início dos sintomas ao diagnóstico e mortalidade (QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; MADALOSSO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2010; LEITE; ARAÚJO, 2013). Martins-Melo et al. (2014), verificaram que na região Sul, que é considerada uma área não endêmica, os pacientes apresentaram os maiores índices de mortalidade. Acredita-se que um dos fatores contribuintes para este fato seja o atraso do diagnóstico.

Este achado da pesquisa enfatiza a importância da equipe de saúde estar preparada para que idosos tenham o diagnóstico de LV o mais precoce possível, o que só ocorrerá quando o comportamento da doença para essa faixa etária for conhecido.

A tabela com relação das manifestações clínicas e óbito encontra-se a seguir (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo óbito e manifestações clínicas, Campo Grande - 2000 a 2012 (n=80)

Variáveis	Óbito				Razão de prevalência (95% IC)	p
	Sim		Não			
	Nº.	%	Nº.	%		
Febre						(¹)0,174
Sim	7	11,5	54	88,5	1	
Não	3	27,3	8	72,7	0,42 (0,13-1,38)	
Dados ausentes*	6	75,0	2	25,0	-	
Perda de peso						(¹)0,441
Sim	11	19,3	46	80,7	1	
Não	1	7,7	12	92,3	2,51 (0,35-17,75)	
Dados ausentes*	4	40,0	6	60,0	-	
Hepatomegalia						(²)0,199
Sim	5	11,9	37	88,1	1	
Não	7	23,3	23	76,7	0,51 (0,18-1,45)	
Dados ausentes*	4	50,0	4	50,0	-	
Esplenomegalia						(²)0,916
Sim	6	16,2	31	83,8	1	
Não	6	17,1	29	82,9	0,95 (0,34-2,66)	
Dados ausentes*	4	50,0	4	50,0	-	

* Dados ausentes foram excluídos dos testes estatísticos

(¹)Teste exato de Fisher

(²)Teste Qui-quadrado

As manifestações clínicas de febre, perda de peso e hepatoesplenomegalia, não foram associadas com a ocorrência de morte (Tabela 9).

No estudo de Oliveira et al. (2010), as principais manifestações clínicas apresentadas pelo pacientes que evoluíram para óbito foram: febre (89,1%), emagrecimento (74,5%), esplenomegalia (71%) e hepatomegalia (71%). Semelhante ao estudo de Goes e Jeraldo (2013), no qual, independentemente do desfecho, praticamente todos os casos de LV apresentaram os principais sinais da doença como febre e hepatoesplenomegalia.

Madalosso et al. (2012), a fim de determinar os fatores prognósticos da LV e identificar o risco de letalidade analisou 376 casos de dois grupos distintos de pacientes de acordo com a evolução clínica: morte (14%) e cura (86%). Com relação aos sinais e sintomas descritos nos prontuários dos pacientes, febre, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, astenia e perda de peso foram os mais frequentes ($\geq 60\%$) e proporcionais em ambos os grupos. Já tosse seca, diarreia, desidratação, edema e icterícia, foram proporcionalmente mais frequentes nos casos que resultaram em morte. Outros sinais e sintomas como vômito, dor abdominal e dispnéia também foram descritos como fatores de risco para óbito (MADALOSSO et al., 2012).

No estudo de Araújo et al. (2012), em Belo Horizonte, as variáveis clínicas mais significativas na análise univariada associadas à morte foram fraqueza, edema, sangramento, infecção e icterícia. Os resultados da análise de regressão logística multivariada mostraram que daqueles, apenas a fraqueza, foi associada com uma maior chance de morte.

Alguns sinais e sintomas associados ao óbito em outros estudos citados não ocorreram com frequência neste e portanto não foi investigada associação com óbito (tosse seca, dor abdominal, edema, diarreia).

Sinais e sintomas entendidos como clássicos, como febre, hepatoesplenomegalia e perda de peso não mostraram associação com aumento do risco de morte nos estudos, bem como neste. Porém, podem contribuir para suspeição clínica da doença, propiciando um menor tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Já os sintomas não clássicos, por vezes não indagados ou atribuídos a outras comorbidades, devem ser considerados já que alguns estudos demonstraram sua associação com o óbito.

Na tabela 10, encontram-se as alterações laboratoriais inespecíficas, as complicações e uso de medicamentos para tratamento da LV relacionados ao óbito.

Tabela 10 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo óbito, exames laboratoriais, complicações e uso de fármacos específicos, Campo Grande - 2000 a 2012 (n=80)

Variáveis	Óbito				Razão de prevalência (95% IC)	p
	Sim		Não			
	Nº.	%	Nº.	%		
Hemoglobina						(¹)0,520
≤ 7g/dL	2	40,0	3	60,0	1	
> 7g/dL	14	18,7	61	81,3	2,14 (0,66-6,92)	
Leucócitos						(¹)1,000
≤ 1.000/mL	1	20,0	4	80,0	1	
> 1.000/mL	15	20,0	60	80,0	1,00 (0,16-6,11)	
Plaquetas						(¹)0,400
≤ 50.000/mL	2	10,5	17	89,5	1	
> 50.000/mL	14	22,9	47	77,1	0,46 (0,11-1,84)	
Albumina						(²)0,449
≤ 2,5 mg/mL	8	26,7	22	73,3	1	
> 2,5 mg/mL	7	18,9	30	81,1	1,41 (0,58-3,44)	
Dados ausentes*	1	7,7	12	92,3	-	
Inversão albumina globulina						(¹)0,936
Sim	12	21,4	44	78,6	1	
Não	3	27,2	8	72,8	0,79 (0,27-2,33)	
Dados ausentes*	1	7,7	12	92,3	-	
Creatinina						(²)0,770
> 1,2 mg/dL	8	22,2	28	77,8	1	
≤ 1,2 mg/dL	8	19,5	33	80,5	1,14 (0,47-2,73)	
Dados ausentes*	-	-	3	100,0	-	
Infecção Bacteriana						(²)0,364
Sim	5	15,2	28	84,8	1	
Não	11	23,4	36	76,6	0,65 (0,25-1,69)	
Uso de antibiótico						(²)0,582
Sim	6	17,6	28	82,4	1	
Não	10	22,7	34	77,3	0,78 (0,31-1,93)	
Dados ausentes*	-	-	2	100,0	-	
Sangramento						(¹)1,000
Sim	-	-	2	100,0	-	
Não	12	17,1	58	82,9	-	
Dados ausentes*	4	50,0	4	50,0	-	
Uso de fármacos leishmanicidas						(²)0,016
1	15	27,3	40	72,7	1	
>1	1	4,0	24	96,0	6,82 (0,95-48,81)	
Fármaco inicial						(²)0,307
Anfotericina B lipossomal	10	25,6	29	74,4	-	
Antimoniato de N-metil glucamina	3	23,1	10	76,9	1,11 (0,36-3,43)	
Anfotericina B desoxicolato	3	10,7	25	89,3	2,39 (0,72-7,91)	

* Dados ausentes foram excluídos dos testes estatísticos

(¹)Teste exato de Fisher

(²)Teste Qui-quadrado

Não foram observadas associações estatísticas entre morte e níveis hematológicos, bioquímicos, infecção bacteriana secundária, uso de antibiótico, sangramento e tipo de fármacos leishmanicidas (Tabela 10).

A hemoglobina $\leq 7\text{g/dL}$ não foi associada com óbito neste estudo (Tabela 10), já Madalosso et al., (2012), encontraram associação de hemoglobina $\leq 5\text{g/dL}$ com o óbito. Anemia grave pode ocorrer na LV devido à supressão da medula óssea, hemólise e sequestro esplênico (BABA et al., 2006).

Embora o declínio da hemoglobina tenha sido, no passado, considerado uma consequência normal do envelhecimento, as evidências acumuladas demonstram que a presença de anemia nas pessoas idosas reflete saúde comprometida e aumento da vulnerabilidade para desfechos adversos (HOJAIJ, 2007; GUALANDRO; HOJAIJ; JACOB-FILHO, 2010).

Em relação as demais alterações do hemograma, leucopenia ($\leq 1000/\text{mL}$) ou plaquetopenia ($\leq 50.000/\text{mL}$) não associaram-se com óbito (Tabela 10).

O aumento do baço e supressão da medula óssea, seriam responsáveis pela diminuição dos leucócitos, o que poderia contribuir para infecção e óbito.

Oliveira et al. (2010), descreveu que 85,5% dos pacientes que foram a óbito por LV, foram admitidos no hospital com valores de leucócitos abaixo de $5.000/\text{mm}^3$, sendo a mediana de plaquetas de 50.000 na admissão e 39.000 no óbito.

Na revisão realizada por Belo et al. (2014), a trombocitopenia foi o segundo mais importante preditor de morte por LV. Segundo estes autores, contagem de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ é indicativa de alto risco de evolução adversa, e, um ponto de corte de 50.000 plaquetas/ mm^3 está associado com um risco ainda mais elevado.

Sequestro esplênico de plaquetas é, possivelmente, a principal causa de plaquetopenia (VARMA; NASEEM, 2010), mas esta hipótese explica apenas parcialmente a ruptura da homeostase (COSTA, 2009), e tem sido sugerido que a trombocitopenia esteja diretamente associada com inflamação sistêmica induzida por coagulação intravascular disseminada (COSTA et al., 2013).

Segundo Belo et al. (2014), em vez de tentar definir um limite padrão de trombocitopenia, seria de maior importância avaliar cada caso em separado, a fim de decidir qual é a abordagem hemoterápica mais adequada. Neste contexto, o manual emitido pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2011) recomenda transfusão de plaquetas apenas para pacientes com LV apresentando contagem abaixo de 10.000 plaquetas/ mm^3 .

Neste estudo hipoalbuminemia e elevação da creatinina não associaram-se ao

óbito (Tabela 10). Diferentemente do que foi relatado em outros estudos (OLIVEIRA et al., 2010; MADALOSSO et al., 2012; RIGO; RIGO; HONER, 2009).

Assim como na LV, no estudo de Salgado et al. (2010), idosos internados por diversas causas apresentaram valores de albuminemia inversamente correlacionados ao óbito, ressaltando a relevância deste parâmetro sobre o desfecho clínico.

Em relação à função renal, o envelhecimento é um processo fisiológico que provoca alterações em vários órgãos, tanto estruturais quanto funcionais subsequentemente, no rim, encontra-se a redução da taxa de filtração glomerular. Idosos são mais propensos a desenvolver doenças renais bem como, apresentam uma maior suscetibilidade à nefrotoxicidade das drogas (ABDULKADER; VIEIRA-JÚNIOR, 2007).

O acometimento renal da LV pode ser tanto pela ação direta da *Leishmania* no interstício renal quanto pelo tratamento com as medicações leishmanicidas (RIGO; RIGO; HONER, 2009).

Portanto, é importante o conhecimento da função renal basal, solicitação de exame qualitativo de urina, verificação de comorbidades e realização do monitoramento da função renal, durante e após o tratamento da LV.

A não associação do tipo de fármaco leishmanicida com a mortalidade pode ser explicada pela opção da Anfotericina B lipossomal que é menos nefrotóxica, e pela preocupação precoce com a função renal pela equipe médica, uma vez que existe a suscetibilidade já mencionada.

No presente estudo não houve associação de sangramento, infecção bacteriana ou uso de antibiótico com óbito (Tabela 10).

Oliveira et al. (2010), verificaram que os fenômenos hemorrágicos em pacientes que foram a óbito por LV ocorreram em 32,7% e dentre as causas que contribuíram para o óbito, as infecções bacterianas foram as principais, ocorrendo em 49% dos pacientes. Infecções fatais incluíram pneumonia e choque séptico.

Goes e Jeraldo (2013), descreveram como sinais de mau prognóstico a presença de fenômenos hemorrágicos, edema e quadro infeccioso associado. Madalosso et al. (2012) relataram sepse e sangramento como as duas principais causas associadas ao óbito. Dentre as variáveis independentes associadas com letalidade por LV segundo aqueles autores, esteve o uso de antimicrobianos durante a hospitalização, o que possivelmente reflete as infecções concomitantes e a gravidade da doença. Outros dois estudos descreveram as complicações infecciosas e fenômenos hemorrágicos como fatores relevantes associados a morte (COSTA et al.,

2010; WERNECK et al., 2003).

A infecção segundo Oliveira et al. (2010) provavelmente ocorreu em função da leucopenia e imunossupressão decorrentes da própria doença, ou, em alguns casos, pela presença de comorbidades.

A infecção ocorre como um dos principais fatores associados ao óbito na maioria dos estudos. Em idosos é possível que fatores ambientais, alterações fisiológicas, além das do sistema imunológico e doenças específicas, sejam os principais elementos no aumento da frequência de infecções (KANE et al., 2014a). Muitos ainda apresentam algum grau de dependência, o que os torna ainda mais suscetíveis.

O uso de antibiótico ocorreu em 43,6% dos idosos.

Assim, a infecção associada à LV em idosos, esperadamente ocorreria em frequência maior que no indivíduo jovem. É possível que idosos do presente estudo tenham ido a óbito antes do diagnóstico de infecção bacteriana devido a gravidade com que a doença se apresenta.

O fato de alguns pacientes terem utilizado mais de um medicamento para o tratamento da LV apresentou-se associado com a mortalidade, no entanto não houve associação como o tipo de fármaco utilizado como primeira escolha (Tabela 10). Nem mesmo quando utilizado o antimoniato de glucamina, que hoje é contraindicado para indivíduos com mais de 50 anos (BRASIL, 2011).

Porém, alguns estudos atribuíram em parte a letalidade aumentada em indivíduos com 60 anos ou mais a maior toxicidade dos fármacos empregados no tratamento (LINDOSO et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2010).

Madalosso et al. (2012), relataram que reações adversas aos antimoniais, embora apontadas em outros estudos como fator de mau prognóstico, não apresentou significância estatística para o resultado morte. Contudo, uma das principais causas de morte encontrada foi arritmia cardíaca, atribuída à toxicidade do uso do antimonial. Alvarenga et al. (2010), demonstraram uma tendência de pior evolução para pacientes que fizeram uso de antimoniato de glucamina em relação aos que fizeram uso de anfotericina B comum e lipossomal.

No estudo de Oliveira et al. (2010), dos pacientes tratados, 24 receberam antimoniato de meglumina e 22 desoxicolato de anfotericina B; sendo que em sete destes 22 pacientes, a opção ocorreu pela resposta insatisfatória ao antimoniato.

A anfotericina B lipossomal passou a ser recomendada como primeira escolha em pacientes com insuficiência renal, e a utilização foi sugerida também para indivíduos com mais de 50 anos de idade, transplantados renais, cardíacos ou

hepáticos (BRASIL, 2011).

Oliveira et al. (2010) sugeriram ainda que letalidade da LV poderia ser reduzida, dentre outros fatores, com o desenvolvimento de drogas alternativas menos tóxicas.

A detecção precoce de efeito colateral ou toxicidade do fármaco com mudança oportuna do mesmo e a introdução de medicamentos menos tóxicos como medida de precaução para a faixa etária acima de 60 anos, podem ter contribuído para a não associação destas variáveis com o óbito.

Na tabela 11, encontram-se as frequências de gravidade segundo critérios clínico e clínico laboratoriais, relacionadas com o óbito.

Tabela 11 - Distribuição de idosos com leishmaniose visceral, segundo critérios de gravidade clínicos, clínico laboratoriais e óbito, Campo Grande - 2000 a 2012 (n=80)

Variáveis	Óbito				Razão de prevalência (95% IC)	p
	Sim		Não			
	Nº.	%	Nº.	%		
Critérios clínicos						⁽¹⁾ 1,000
Grave	3	21,4	11	78,6	1	
Não grave	13	19,7	53	80,3	1,09 (0,36-3,32)	
Critérios clínicos laboratoriais						⁽¹⁾ 0,400
Grave	5	14,3	30	85,7	1	
Não grave	11	24,4	34	75,6	0,58 (0,22-1,52)	

⁽¹⁾Teste exato de Fisher

A não associação das variáveis de gravidade com o óbito pode ser explicada pela definição de critérios de pontuação baseados em indivíduos com idade \geq a 2 anos. Portanto é possível que estes “scores” não definam gravidade em indivíduos idosos.

Na tabela 12 está demonstrada a análise multivariada, com as variáveis de significância \leq 20%.

Tabela 12 - Regressão de Cox para óbito em idosos com diagnóstico de LV, Campo Grande - 2000 a 2012 (n = 80)

Variáveis	p	RP	95% IC
Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico	<0,001	3,13	1,68-5,84
Febre	0,051	0,37	0,13-1,01
Número de drogas leishmanicidas utilizadas	0,442	2,33	0,27-20,24
Hepatomegalia	0,532	0,72	0,25-2,04

Na análise multivariada apenas o tempo decorrido entre o início dos sintomas até o diagnóstico associou-se ao óbito (Tabela 12).

6 CONCLUSÃO

A leishmaniose visceral (LV) nos idosos aqui estudados apresentou peculiaridades clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas, dentre as quais destaca-se:

A esplenomegalia, manifestação que define um caso suspeito de LV segundo Ministério da Saúde do Brasil, ocorreu em apenas metade dos doentes. Também, um importante número de doentes apresentou apenas sinais e sintomas inespecíficos como fraqueza, febre e emagrecimento. Neste contexto, há de se reconsiderar a definição de casos suspeitos para indivíduos com mais de 60 anos provenientes de área endêmica.

Em relação aos exames laboratoriais, ressalta-se que anemia e plaquetopenia estavam presentes na grande maioria dos doentes, porém pancitopenia, uma das manifestações da tríade clássica da LV, foi observada em pouco mais da metade dos casos.

Acima de setenta por cento dos idosos apresentavam comorbidade e faziam uso prévio contínuo de algum medicamento. Característica a ser considerada no manejo terapêutico, considerando a toxicidade dos medicamentos para LV, bem como as interações medicamentosas.

A letalidade foi elevada, maior que a observada na LV em outras faixas etárias. Um tempo superior a 4 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico e, portanto, o início do tratamento da LV, foi a única variável associada ao óbito.

Não houve associação entre os critérios de gravidade sugeridos pelo Ministério da Saúde (2011) e óbito. Estudos com objetivo de avaliar e propor critérios específicos para indivíduos com 60 anos ou mais são necessários.

Diante disto, ressalta-se ainda que o preparo da equipe de saúde para o diagnóstico oportuno da LV na faixa etária geriátrica é de fundamental importância para redução da letalidade.

REFERÊNCIAS

- ABDELMOULA, M. S.; M'HAMDI, Z.; AMRI, F.; TEBIB, N.; BEN TURKIA, H.; BEN DRIDI, M. F. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. **La Tunisie Medicale**, v. 81, n. 8, p. 535-539, aug. 2003.
- ABDULKADER, R. C. R. M.; VIEIRA JUNIOR, J. M. P. G. Insuficiência renal aguda no idoso. In: MORIGUTI, J. C.; SOARES, A. M. (Ed.). **Atualizações Terapêuticas e Diagnósticas em Geriatria.**, São Paulo, Atheneu, 2007, cap. 25, p. 233-247.
- ALEXANDER, J.; BRYSON, K. T helper (h)1/Th2 and *Leishmania*: paradox rather than paradigm. **Immunology Letters**, v. 99, n. 1, p. 17-23, jun. 2005.
- ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, P.; SANTOS-OLIVEIRA, J. R.; DORVAL, M. E. C.; DA-COSTA, F. C. B.; PEREIRA, G. R. O. L.; CUNHA, R. V., PANIAGO, A. M. M.; DA-CRUZ, A. M. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in central-west Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 5, p. 692-697, aug. 2010.
- ALIBHAI, S. M. H.; GREENWOOD, C. L.; PAYETTE, H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. **Canadian Medical Association Journal**, v. 172, n. 6, p. 773-780, mar. 2005.
- ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; DEN BOER, M. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, v. 7, n. 5, e35671, may 2012.
- ALVARENGA, D. G; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. S. V.; MONREAL, M. T. F. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados a letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 194-197, mar./abr. 2010.
- ANDRADE, C. E.; ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 162, n. 6, p. 1354-1359, 1990.
- ARAÚJO, M. L. A. **A desidratação no idoso**. 2013. 43 f. Tese (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013.
- ARAÚJO, V. E. M.; MORAIS, M. H. F.; REIS, I. A.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Early clinical manifestations associated with death from Visceral Leishmaniasis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, e1511, feb. 2012.
- ASHFORD, R. W. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. **International Journal of Parasitology**, v. 30, n.12, p.1269–1281, nov. 2000.
- ASSIS, T. S. M.; RABELLO, A.; WERNECK, G. L. Latent class analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil, **Tropical Medicine and International Health**, v.17, n. 10, p. 1202–1207, oct. 2012.

ASSIS, T. S. M.; BRAGA, A. S. C.; PEDRAS, M. J.; BARRAL, A. M. P.; SIQUEIRA, I. C.; COSTA, C. H. N.; COSTA, D. L.; HOLANDA, T. A.; SOARES, V. Y. R.; BIA, M.; CALDAS, A. J. M.; ROMERO, G. A. S.; RABELLO, A. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 17, n. 2, p. 107-116, jun. 2008.

BABA, C. S.; MAKHARIA, G. K.; MATHUR, P.; RAY, R.; GUPTA, S. D.; SAMANTARAY, J. C. Chronic diarrhea and mal absorption caused by *leishmania donovani*. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 6, p. 309-310, nov. 2006.

BACELLAR, O.; CARVALHO, E. M. Imunopatogênese da Leishmaniose Visceral. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n. 1, p. 24-34, jan-jun. 2005.

BADARO, R.; JONES, T.; LORENÇO, R.; CERF, B. J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, E. M.; ROCHA, H.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D. JR. A prospective study of visceral Leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, p. 639-649, oct. 1986.

BARBOSA, I. R. Epidemiologia da leishmaniose visceral no estado do Rio Grande do Norte. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 3, n. 1, p. 17-21, mar. 2013.

BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 23, n. 1, p. 5-11, mar. 2013.

BELO, V. S.; STRUCHINER, C. J.; BARBOSA, D. S.; NASCIMENTO, B. W.; HORTA, M. A.; DA SILVA, E. S.; WERNECK, G. L. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, e2982, july 2014.

BELO, V. S.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; SIMÕES, T. C.; NASCIMENTO, B. W. L.; SILVA, E. S.; STRUCHINER, C. J. Factors associated with Visceral leishmaniasis in the Américas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 4, e2182, apr. 2013.

BENTLEY, D. W.; BRADLEY, S.; HIGH, K.; SCHOENBAUM, S.; TALER, G.; YOSHIKAWA, T. T. Practice Guideline for Evaluation of Fever and Infection in Long-Term Care Facilities. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 2, p. 210-222, feb. 2001

BERN, C.; AMANN, J.; HAQUE, R.; CHOWDHURY, R.; ALI, M.; KURKJIAN, K. M.; VAZ, L.; WAGATSUMA, Y.; BREIMAN, R. F.; SECOR, W. E.; MAGUIRE, J. Loss of Leishmanin skin test antigen sensitivity and potency in a longitudinal study of visceral leishmaniasis in Bangladesh. **American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, 75(4), p. 744-748, 2006.

BLACKWELL, J. M. Genetic susceptibility to leishmanial infections: studies in mice and man. **Parasitology**, v. 112, p. 67-74, 1996.

BOGDAN, C. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: leishmaniasis as an example. **Cell Microbiology**, v. 10, n. 6, p. 1221-1234, june 2008.

BORGES B. K. A.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C.; MAGALHAES, D. F.; RIBEIRO, L. M. L.; FIUZA, V. O. P. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 4, p.777-784, abr. 2008.

BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Portaria n. 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998. **Lex**: Conselho Federal de Farmácia, Brasília, p. 18-22, nov. 1998. Política nacional de medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: **Recomendações clínicas para a redução da letalidade**. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede interagencial de informações para Saúde**. Indicadores e dados básicos. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. Brasília, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Situação epidemiológica da LV no Brasil e fluxograma para atendimento de pacientes com LV**. Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da coinfeção Leishmania-HIV**. Brasília, 2015a.

BRASIL. Ministério da Educação e Cultura. Brasília, 2015. Disponível em: <www.ebserh.gov.br/web/humap-ufms> Acesso em: 15 nov. 2015b.

BUGATTI, S.; CODULLO, V.; CAPORALI, R.; MONTECUCCO, C. B cells in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 7, n. 2, p. 137-142, dec. 2007.

CARVALHO, E. M.; SAMPAIO, D.; BACELLAR, O.; BARRAL, A.; BADARO, R.; BARRAL-NETTO, M. Immunoregulation in American visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**; n. 83, s.1, p. 368–71, 1988.

CASCIO, A.; COLOMBA, C.; ANTINORI, S.; OROBELLO, M.; PATERSON, D.; TITONE, L. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy. A retrospective analysis of 111 cases. **European Journal of Clinical Microbiology**, v. 21, p. 277-282, apr. 2002.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; CHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **NATURE**, v. 5, p. 7-16, nov. 2007.

CHULAY, J. D.; BRYCESON, A. D. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 32, n. 3, p. 475-479, may. 1983.

COLLIN, S. D. R.; DAVIDSON, R.; RITMEIJER, K.; KEUS, K.; MELAKU, Y.; KIPNGETICH, S.; DAVIES, C. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 5, p. 612-619, mar. 2004.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, F. P.; ARAÚJO, V. A. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 5, p. 361-372, out. 1990.

COSTA, C. H.; WERNECK G. L.; RODRIGUES L. J. R.; SANTOS M. V.; ARAÚJO I. B.; MOURA L. S.; MOREIRA S.; GOMES R. B.; LIMA S. S. Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 99, n. 3, p. 229-236, apr. 2005.

COSTA, D. L. **Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral: alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte**. 2009. 214 f. Tese (Doutorado) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

COSTA, C. H. N.; WERNECK, G. L.; COSTA, D. L.; HOLANDA, T. A.; AGUIAR, G. B.; CARVALHO, A. S.; CAVALCANTI, J. C.; SANTOS, L. S. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 386–392, jul. 2010.

COSTA, D. L.; ROCHA, R. L.; CARVALHO, R. M.; LIMA-NETO, A. S.; HARHAY, M. O.; COSTA, C. H.; BARRAL-NETO, M.; BARRAL, A. P. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathogens and Global Health**, v. 107, n. 2, p. 78–87, mar. 2013.

COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; DE FREITAS NOGUEIRA, B. M.; GOMES, L. I.; OLIVEIRA, E.; ASSIS, T. S.; DE MENDONÇA, A. L.; PINTO, B. F.; SALIBA, J. W.; RABELLO, A. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 3, p. 570–577, sep. 2013.

COURA, J. R. Síntese das Doenças infecciosas e Parasitárias. In: _____. **Leishmaniose visceral ou Calazar**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 8, p. 28-31.

CUNHA, D. E. S. **Análise do uso de frações antigênicas de *Leishmania sp.* no diagnóstico imunológico da *Leishmania Visceral* e diagnóstico imunológico da *Leishmaniose Visceral* utilizando antígeno recombinante K39 através das técnicas de ELISA e particle gel immunoassay PAGIA (Diamed)**. Monografia (Programa de Vocação Científica) - Centro de Pesquisas René Rachou/Fiocruz, Belo Horizonte, 2001.

CURIATI, J. A. E.; GARCIA, Y. M. Aspectos propedêuticos. In: CARVALHO-FILHO, E. T.; PAPALÉO NETTO, M. **Geriatría: Fundamentos, Clínica e Terapêutica**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 5, p. 63-71.

DAHER, E. F.; EVANGELISTA, L. F.; SILVA JÚNIOR, G. B.; LIMA, R. S. A.; ARAGÃO, E. B.; ARRUDA, G. A. J. C.; GALEANO, N. M. F.; MOTA, R. M. S.; OLIVEIRA, R. A.; SILVA, S. L. Clinical presentation and renal evaluation of human visceral leishmaniasis (kalazar): a retrospective study of 57 patients in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 12, n. 4, p. 329-332, aug. 2008.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 151-156, 2006.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 3, p. 239-243, May/June 2001.

DORSHKIND; K.; MONTECINO-RODRIGUEZ; E.; SIGNER, R. A. J. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? **Science & Society**, v. 9, p. 57-62, Jan. 2009.

DRUZIAN, A. F.; SOUZA, A. S.; CAMPOS, D. N.; CRODA, J.; HIGA, M. G.; DORVAL, M. E. C.; POMPILIO, M. A.; OLIVEIRA, P. A.; PANIAGO, M. M. Risk factors for death from visceral leishmaniasis in an urban area of Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, e0003982, aug. 2015.

DUARTE, M. I. S.; BADARÓ, R. S. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: Veronesi R, Focaccia R, editores. **Tratado de infectologia**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v. 2, p. 1707-36.

DURSUN O.; ERISIR S.; YESILPEK, A. Visceral childhood leishmaniasis in southern Turkey: experience of twenty years. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 51, p. 1-5, 2009.

EL-SAFI, S. H.; BUCHETON, B.; KHEIR, M.M.; MUSA, H. A.; EL-OBAID, M.; HAMMAD, A.; DESSEIN, A. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Atbara River area, eastern Sudan: the outbreak of Barbar El Fugara village (1996–1997). **Microbes and Infection**, v. 4, n. 14, p. 1439–1447, nov. 2002.

ESQUENAZI, D. A. Imunossenescência: as alterações do sistema imunológico provocadas pelo envelhecimento. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, P. 38-45, jun. 2008.

FELIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 2, abr. 2006.

FONSECA, G. S. F. **Avaliação do desempenho de diferentes métodos no diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral humana**. 2013. Tese (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.

GAMA, M. E. A.; COSTA, J. M. L.; GOMES, C. M. C.; CORBETT, C. E. P. Subclinical Form of the American Visceral Leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 889-893, dez. 2004.

GATTI, S.; GRAMEGNA, M.; KLERSY, C.; MADAMA, S.; BRUNO, A.; MASERATI, R.; BERNUZZI, A. M.; CEVINI, C.; SCAGLIA, M. Diagnosis of visceral leishmaniasis: the sensitivities and specificities of traditional methods and a nested PCR assay. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 98, n. 7, p. 667-676, oct. 2004.

GAVAZZI, G.; HERRMANN F.; KRAUSE K. Aging and Infectious Diseases in the Developing World. **Aging and Infectious Diseases**, v. 39, p. 83-91, July 2004.

GIL-PRIETO, R.; WALTER, S.; ALVAR, J.; DE MIGUEL, A. G. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997- 2008). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 85, n. 5, p. 820-825, nov. 2011.

GOES, M. A. O.; DE MELO, C. M.; JERALDO, V. L. S. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 298-307, jun. 2012.

GOES, M. A. O.; JERALDO, V. L. S. Epidemiological and clinical characteristics of patients with visceral leishmaniasis in a reference hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 227-231, jul./set., 2013.

GOIS, A. L. B.; VERAS, R. P. Informações sobre a morbidade hospitalar em idosos nas internações do Sistema Único de Saúde do Brasil. **Ciências & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 6, p. 2859-2869, Sept. 2010.

GOMOLIN, I. H.; AUNG, M. M.; WOLF-KLEIN, G.; AUERBACH, C. Older is colder: temperature range and variation in older people. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 12, p. 2170-2172, dec. 2005.

GONTIJO, C. M. G.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

GORZONI, M, L.; PIRES, S. L. Idosos asilados em hospitais gerais. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 6, p. 1124-30, dez. 2006.

GORZONI, M. L.; MASSAIA, I. F. D. S.; PIRES, S. L.; FARIA, L. F. C.; LIMA, J. V. Febre em idosos. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 27-29, ago. 2010.

GRECH, V.; MIZZI, J.; MANGION, M.; VELLA, C. Visceral leishmaniasis in Malta - an 18 year pediatric, population based study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 82, p. 381-385, may 2000.

GUALANDRO S. F. M.; HOJAIJ, N. H. S. L.; JACOB FILHO, W. Deficiência de ferro no idoso. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 32, n. 2, p. 57-61, 2013.

GUERRA-SILVEIRA, F.; ABAD-FRANCH, F. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Process. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, e62390, apr. 2013.

GUIMARÃES, I. G. **Quando esquecer é o problema: Representações sociais de familiares sobre saúde mental no envelhecimento e os desafios impostos pela demência**. 2005. 193 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2005.

GUIMARÃES, I. G.; ALMEIDA, A. E. A produção científica brasileira na última década sobre a mortalidade de idosos por calazar. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 2, n. 1, p. 237-248, 2011.

HAYAT, A. S.; KHAN, A. H.; BALOCH, G. H.; SHAIKH, N. Study for clinical features and etiological pattern at tertiary care settings in Abbottabad. **Professional Medical Journal**, v. 21, n. 1, p. 60-65, jan. 2014.

HERNÁNDEZ, J. L.; MATORRAS, P.; RIANCHO, J. A.; GONZÁLEZ-MACÍAS, J. Involuntary weight loss without specific symptoms: a clinical prediction score for malignant neoplasm. **Quarterly Journal of Medicine**, Oxford, v. 96, p. 649-655, sep. 2003.

HERNÁNDEZ-PÉREZ, J.; YEBRA-BANGO, M.; JIMÉNEZ-MARTÍNEZ, E.; SANZ-MORENO, C.; CUERVAS-MONS, V.; ALONSO PULPÓN, L.; RAMOS-MARTÍNEZ, A.; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, J. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in solid organ transplantation: report of five cases and review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 3, p. 918-921, oct. 1999.

HOJAIJ, N. H. S. L. Anemias. In: MORIGUTI, J. C.; SOARES, A. M. **Atualizações Diagnósticas e Terapêuticas em Geriatria**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 21, p. 193-197.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2000. Características gerais da população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2000. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/default_censo_2000.shtm> Acesso em: 14 de nov. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010. Características gerais da população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. Disponível em: <<http://censo2010.ibge.gov.br/en/>>. Acesso em: 14 de nov. 2015.

JANSSENS, J. P.; HERRMANN, F.; MACGEE, W.; MICHEL, J.P. Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 5, p. 571–576, may 2001.

JERONIMO, S. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; MACKAY, S.; COSTA, R. M.; SWEET, J.; NASCIMENTO, E. T.; LUZ, K. G.; FERNANDES, M. Z.; JERNIGAN, J.; PEARSON, R. D. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Oxford Journals**, v. 88, n. 4, p. 386-388, july/ago. 1993.

KALACHE, A. O mundo envelhece: é imperativo criar um pacto de solidariedade social. **Ciências & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 1107-1111, Aug. 2008.

KANE, R. L.; OUSLANDER, J. G.; ABRASS, I. B.; RESNICK, B. Avaliação do paciente geriátrico. In: **Fundamentos de Geriatria Clínica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014a. Cap. 3, p. 43-73.

KANE, R. L.; OUSLANDER, J. G.; ABRASS, I. B.; RESNICK, B. Terapia farmacológica. In: **Fundamentos de Geriatria Clínica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014b. Cap. 14, p. 382-401.

KENNEY, W. L.; MUNCE, T. A. Invited review: aging and human temperature regulation. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 6, p. 2598-2603, dec. 2003.

KUBAR, J.; MARTY, P.; LELIÈVRE, A.; QUARANTA, J. F.; STACCINI, P.; CAROLI-BOSC, C.; LE FICHOUX, Y. Visceral leishmaniosis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. **AIDS**, London, v. 12, n. 16, p. 2147-2153, nov. 1998.

LAROCHE, M. L.; CHARMES, J. P.; NOUAILLE, Y.; PICARD, N.; MERLE, L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 2, p. 177-186, feb. 2007.

LEITE, A. I.; ARAUJO, L. B. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró – RN. **Revista de Patologia Tropical**, v. 42, n. 3, p. 301-308, jul./set. 2013.

LIMA-COSTA, M. F.; MATOS, D. L.; CAMARGOS, V. P.; MACINKO, J. Tendências em dez anos das condições de saúde de idosos brasileiros: evidências da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003, 2008). **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 9, p. 3689-3696, Sept. 2011.

LINDOSO, J. A. L., GOTO, H. Leishmaniose visceral: situação atual e perspectivas futuras. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 3, n. 26, p. 7-10, 2006.

LINDOSO, J. A.; COTA, G. F.; DA CRUZ, A. M.; GOTO, H.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ROMERO, G. A. S.; SOUSA-GOMES, M. L.; SANTOS-OLIVEIRA, J. R.; RABELLO, A. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, e3136, sep. 2014.

LIPOLDOVÁ, M.; SVOBODOVÁ, M.; KRULOVÁ, M.; HAVELKOVÁ, H.; BADALOVÁ, J.; NOHÝNKOVÁ, E.; HOLÁN, V.; HART, A. A.; VOLF, P.; DEMANT, P. Susceptibility to *Leishmania* major infection in mice: multiple loci and heterogeneity of immunopathological phenotypes. **Genes and Immunity**, v. 1, n. 3, p. 200-206, feb. 2000.

LUZ, Z. M. P.; CARNEIRO, M.; SCHALL, V.; RABELLO, A. The organization of health services and visceral leishmaniasis: an integrated intervention to improve diagnosis and treatment. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, maio 2009.

MACHADO DE ASSIS, T. S.; RABELLO, A.; WERNECK, G. L. Predictive models for the diagnostic of human visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, e1542, feb. 2012.

MADALOSSO G.; FORTALEZA, C. M.; RIBEIRO, A. F.; CRUZ, L. L.; NOGUEIRA, P. A.; LINDOSO, J. A. L. American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil. **Journal of Tropical Medicine**. doi:10.1155/2012/281572, sep. 2012.

MAIA, Z.; LÍRIO, M.; MISTRO, S.; MENDES, C. M.; MEHTA, S. R.; BADARO, R. Comparative study of rK39 *Leishmania* antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 1, e1484, jan. 2012.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2941-2947, dez. 2008.

MALIK, A. N. J.; JONH, L.; BRYCESON, A. D. M.; LOCKWO, D. N. J. Changing Pattern of Visceral Leishmaniasis, United Kingdom, 1985 –2004. **Emerging Infectious Diseases**. v. 12, n. 8, p. 1257-1259, aug. 2006.

MALLET, M. L. Pathophysiology of accidental hypothermia. **Quarterly Journal of Medicine**, Oxford, v. 95, n. 12, p.775-785, dec. 2002.

MARTINS-MELO, F. R.; LIMA, M. S.; RAMOSJR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4, e93770, apr. 2014.

MARZORCHI, M. C. A.; FAGUNDES, A.; ANDRADE, M. V.; SOUZA, M. B.; MADEIRA, M. F.; MOUTA-CONFORT, E.; SCHUBACK, A. O.; MARZORCHI, K. B. F. Visceral Leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 45, n. 5, p. 570-580, set./out. 2009.

MARZORCHI, M. C. A.; MARZORCHI, K. B. F. Tegumentary and Visceral Leishmaniasis in Brazil - Emerging Anthroozoonosis and Possibilities for Their Control. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 359-375, 1994.

MATHERS, C. D.; EZZATI, M.; LOPEZ, A. D. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, e114, nov. 2007.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 2, p. 163-184, 2004.

MESQUITA, G. X. B.; PIUVEZAM, G.; FREITAS, M. R.; MEDEIROS, A. C. M.; FREITAS, P. A.; CARDOSO, P. M. O.; CAMPOS, R. O. Internações e complicações apresentadas por idosos em hospital de referência em doenças infecciosas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 1, p. 23-30, jun. 2015.

MEYERHOFF, A. U.S. food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. **Clinical Infectious Disease**, v. 28, n. 1, p. 42-48, discussion 49-51, Jan. 1999.

MILAGRES, C. S.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PRIORE, S. P.; LIMA, L. M.; ANDRÉIA Q. RIBEIRO, A. Q. Prevalência e etiologia da anemia em idosos: uma revisão integral. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 48, n. 1, p. 99-107, 2015.

MINAYO, M. C. S. O envelhecimento da população brasileira e os desafios para o setor de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p. 208-209, fev. 2012.

MORALES, M. A., CRUZ, I.; RUBIO, J. M.; CHICHARRO, C.; CANAVATE, C.; LAGUNA, F.; ALVAR, J. Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and Human Immunodeficiency Virus Type 1. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. 10, p. 1533-1537, may. 2002.

NAIL, A. M.; IMAM, A. M. Visceral leishmaniasis: Clinical and demographic features in an African population. **Pakistan Journal of Medical Science**, v. 29, n. 2, p. 485-489, apr. 2013.

NATAL, D.; BOTELHO, A. C. A. First Epidemiological description of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 42, n. 5, p. 503-508, set./out. 2009.

NICOLAU, J. C.; TIMERMAN, A.; MARIN-NETO, J. A.; PIEGAS, L. S.; BARBOSA, C. J. D. G.; FRANCI, A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 3, p. 1-61, mar. 2014.

NORMAN, D. C.; YOSHIKAWA, T. T. Fever in the elderly. **Infectious Diseases Clinics of North America**, v.10, n.1, p. 93-99, mar. 1996.

NUNES, W. S.; ARAÚJO, S. R.; CALHEIROS, C. M. L. Epidemiological profile of leishmaniasis at reference service in the state of Alagoas, Brazil, from January 2000 to September 2008. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, n. 4, p. 342-345, 2010.

NYAKUNDI, P. M.; GACHIHI, G. S.; MUIGAI, R. K.; WERE, J. B.; WASUNNA, K. M.; RASHID, R. J.; OGOLA, J. J.; KIRIGI, G.; MBUGUA, J. Relationship between direct agglutination test and splenic aspirate smear parasite load in visceral leishmaniasis at Baringo District, Kenya. **East African Medical Journal**, v. 71, n. 9, p. 598-600, sep. 1994.

OLIVEIRA, A. L. L.; PANIAGO, A. M. M.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R. L.; SANCHES, M.; CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 5, p. 446-450, set./out. 2006.

OLIVEIRA, A. L. L.; PANIAGO, A. M. M.; SANCHES, M. A.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R. B.; PAULA, F. H.; PEREIRA, L. G.; CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N. Asymptomatic infection in family contacts of patients with human visceral leishmaniasis in Três Lagoas, Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2827-2833, dez. 2008.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P.; FERNANDES, T. D.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, A. L. L. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 43, n. 2, p.188-193, mar./abr. 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPS/OMS) - **Leishmanioses. Informe epidemiológico das Américas**. Washington, 2015. Disponível em:<2015-cha-leish-informe-epi-das-americas-2.pdf>. Acesso em: 06. dez. 2015.

PAPALÉO-NETO; CARVALHO-FILHO, E. T.; PASINI, U. Farmacocinética e Farmacodinâmica In: CARVALHO-FILHO, E. T.; PAPALÉO NETTO, M. **Geriatría: Fundamentos, Clínica e Terapêutica**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 57, p. 619-632.

PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A.; OSELKA, G. W.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 120-127, jan. 2002.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M. Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in Alagoas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 37, n. 4, p. 300-304, jul./ago. 2004.

PONTE, C. B.; SOUZA, N. C.; CAVALCANTE, M. N.; BARRAL, A. M. P.; AQUINO, D. M. C.; CALDAS, A. J. M. Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an endemic area in Raposa, State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 44, n. 6, p. 717-721, nov./dez. 2011.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004.

REITHINGER, R.; DUJARDIN, J. C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 1, p. 21-25, jan. 2007.

RIGO, R. S.; RIGO, L.; HONER, M. R. Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 1, p. 48-54, 2009.

ROGHMANN, M. C.; WARNER, J.; MACKOWIAK, P.A. The relationship between age and fever magnitude. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 322, n. 2, p. 68-70, aug. 2001.

ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, e584, jan. 2010.

SALGADO, F. X. C.; VIANNA, L. G.; GIAVONI, A.; MELO G. F.; KARNIKOWSKI, M. G. O. Albuminemia e terapia medicamentosa no prognóstico de idosos hospitalizados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Brasília, v. 56, n. 2, p. 145-150, jan. 2010.

SAMPAIO, M. J. A. Q.; CAVALCANTI, N. V.; ALVES, J. G. B.; FERNANDES FILHO, M. J. C.; CORREIA, J. B. Risk Factors for death in Children with Visceral Leishmaniasis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 11, e877, nov. 2010.

SANTOS, S. O.; ARIAS, J.; RIBEIRO, A. A.; HOFFMANN, M. P.; FREITAS, R. A.; MALACCO, M. A. F. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American Visceral Leishmaniasis. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 12: n. 3, p. 315-317, Aug. 1998.

SANTOS, M. A.; MARQUES, R. C.; FARIAS, C. A.; VASCONCELOS, D. M.; STEWART J. M.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of american visceral leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 629-633, nov./dec. 2002.

SEAMAN, J.; MERCER, A. J.; SONDRUP, H. E.; HERWALDT, B. L. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, n. 7, p. 664-672, apr. 1996.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 63, n. 1, p. 136-140, jan./fev. 2010.

SILVA, A. R.; VIANA, G. M. C.; VARONIL, C.; PIRES, B.; NASCIMENTO, M. D. S. D.; COSTA, J. M. L. Leishmaniose visceral (Calazar) na ilha de São Luís do Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 5, p. 359-368, set-out, 1997.

SILVA, E. S.; GONTIJO, C. M. F.; PACHECO, R. S.; FIUZA, V. O. P.; BRAZIL, R. P. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 3, p. 285-291, abr. 2001.

SILVA, A. L.; RIBEIRO, A. Q.; KLEIN, C. H.; ACURCIO, F. A. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 1033-1045, jun. 2012.

SMITH, L. S. Reexamining age, race, site, and thermometer type as variables affecting temperature measurement in adults - A comparison study. **Biomed Central Nursing**, v. 2, n. 1, p. 1, jun. 2003.

SOUSA, R. G.; SANTOS, J. F.; RODRIGUES, H. G.; AVERSI-FERREIRA, T. A. Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais. **Acta Scientiarum Health Sciences**, Maringá, v. 30, n. 2, p. 155-159, 2008.

SRIVASTAVA, P.; DAYAMA, A.; MEHROTRA, S.; SUNDAR, S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 1, p. 1-6, jan. 2011.

SUNDAR, S.; REED, S. G.; SINGH, R.; KUMAR, P. C.; MURRAY, H. W. Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. **Lancet**, v. 351, n. 9102, p. 563-565, fev. 1998.

SUNDAR, S.; RAI, M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 9, n. 5, p. 951-958, sep. 2002.

SWEDKO, P. J.; CLARK, H. D.; PARAMSOTHY, K.; AKBARI, A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 3, p. 356-360, feb. 2003.

THAKUR, C. P.; PANDEY, A. K.; SINHA, G. P.; ROY, S.; OLLIARO, P.; BEBEHANI, M. K. Comparison of regimens of treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome) in Indian kala-azar: a randomised study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90; p. 319–322, 1996.

TORRES, K. C. L.; PEREIRA, P. A.; LIMA G. S.; SOUZA, B. R.; MIRANDA, D. M.; BAUER, M. E.; ROMANO-SILVA, M. A. Imunossenescência. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 5, p. 163-169, 2011.

TOY, E. C.; DENTINO, A. N.; WILLIAMS, M. M.; JOHNSON, L. S. **Casos clínicos em Geriatria**. 1. ed. New York: McGraw Hill, 2015.

URIAS, E. V. R.; CARVALHO, S. F. G.; OLIVEIRA, C. L.; CARVALHO, M. L. M.; TELES, L. F.; RODRIGUES, M. C.; MAIA, C. N. Prevalência de adultos infectados por *Leishmania chagasi* entre doadores de sangue do Hemocentro Regional de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n.5, p. 348-354, fev., 2009.

VAN SOMEREN, E. J. Thermoregulation and aging. **American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 292, n. 1, p. 99-102, jan. 2007.

VARMA, N.; NASEEM, S. Hematologic changes in visceral leishmaniasis/ kala-azar. **Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion**, v. 26, n. 3, p. 78–82, sep. 2010.

WATCHTEL, T. J.; FRETWELL, M. D. Protein-calorie Malnutrition. In: **Practical Guide to the Care of Geriatric Patient**. 3. ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2008, cap. 5, p. 72.

WELLS, J. L.; DUMBRELL, A. C. Nutrition and aging: assessment and treatment of compromised nutritional status in frail elderly patients. **Clinical Interventions in Aging**, v. 1, n. 1, p. 67-79, 2006.

WERNECK, G. L.; RODRIGUES, L. J.; SANTOS, M. V.; ARAÚJO, I. B.; MOURA, L. S.; LIMA, S. S.; GOMES, R. B. B.; MAGUIRE, J. H.; COSTA, C. H. N. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brasil. **Acta Tropical**, v. 83, n. 1, p. 13-18, july 2002.

WERNECK, G. L.; BATISTA, M. S.; GOMES, J. R.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection**, v. 31, n. 3, p. 174–177, june 2003.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da Leishmaniose visceral no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 644-645, abr. 2010.

WERNECK, G. L.; HASSELMANN, M. H.; GOUVÊA, T. G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 39-62, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International drug monitoring: the role of national centers. **WHO Technical Report Series**. Geneva, p. 498, 1972.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of visceral leishmaniasis rapid diagnostic tests. **Special Programme for Research & training in Tropical diseases**. Geneva, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the Leishmaniases. **The use of visceral leishmaniasis rapid diagnostic tests**. Geneva, mar. 2010a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report Series. **Control of the Leishmaniasis**, Geneva, 2010b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Visceral leishmaniasis rapid diagnostic test performance. **Diagnostic Evaluation Series**. Geneva, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. **Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity**. Geneva, 2011a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION .
<http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/en/index/html>. World Health organization, 2014.

XAVIER, R. M.; DORA, J. M.; SOUZA, C. F. M.; BARROS, E. **Laboratório na Prática Clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

YAMEEY, TORREELE The world's most neglected diseases. **British Medical Association**, London, v. 325, p. 176-177, july, 2002.

APÊNDICE - PROTOCOLO DE PESQUISA – LEISHMANIOSE VISCERAL

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ DN: _____
 RG HU: _____ Idade (em anos): _____ Sexo: _____ Cor: _____
 (branca, preta, amarela, parda, indígena)
 Escolaridade: _____ (em anos de estudo)
 Profissão: _____ (última profissão)
 Naturalidade: _____ UF: _____
 Procedência: _____ UF: _____
 Endereço: _____ Há qto tempo: _____
 Bairro: _____ Zona: _____ (urbana/rural)
 Telefone: _____
 Tem cão? _____ Cão doente? _____

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS LV

Data do início dos sintomas: __/__/__ Data do diagnóstico da LV: __/__/__ (ou do início do tratamento)
 Intervalo (em dias) entre início dos sintomas e diagnóstico: _____
 Tipo de entrada: _____ (caso novo, recidiva)
 Quantas recidivas? _____ Data das recidivas _____
 Febre _____ (S,N) Fraqueza: _____ (S,N) Temperatura: _____ °C
 Emagrecimento: _____ (S,N) Peso antes da doença (Kg): _____ Peso atual (kg): _____
 Hepatomegalia: _____ (S,N) Fígado em cm: _____ (linha hemiclavicular e rebordo costal direito)
 Esplenomegalia: _____ (S,N) Baço em cm: _____ (linha hemiclavicular e rebordo costal esq.)
 Tosse: _____ (S,N) Diarréia: _____ (S,N) Edema: _____ (S,N)
 Sangramento: _____ (S,N) Localização: _____
 Adenomegalia: _____ (S,N) Cadeias acometidas: _____
 Outras manifestações clínicas: _____

COMORBIDADES

HIV _____ (S/N) HAS _____ (S/N) DM _____ (S/N) ICC _____ (S/N)
 IRenal _____ (S/N) Hepatite _____ (S/N) Outras _____ (S/N)

USO CONTÍNUO DE MEDICAMENTOS

S ()
 Quais? _____
 N ()

EXAMES DIAGNÓSTICOS

- MO

Medula óssea: _____ (S/N)
 Exame direto _____ (positivo, negativo, não realizado)
 Cultivo: _____ (positivo, negativo, contaminado, não realizado) Tempo de Semeadura (semanas): _____

- OUTRO ESPÉCIME _____ (baço/fígado/linfonodo/etc)

Exame direto _____ (positiva, negativa, não realizada)

Cultivo: _____ (positivo, negativo, contaminado, não realizado) Tempo de Semeadura (semanas): _____

- SOROLOGIAS

Sorologia: _____ (positiva, negativa, não realizada,)

Técnicas: () ELISA () IFI () Outra

Imunofluorescência: titulação: 1/ _____

Imunocromatografia: Teste Rápido _____

EXAMES LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

Data de Entrada

____/____/____

Data de Entrada

____/____/____

Eritrócitos		ALT	
Hb		AST	
Ht		Bilirrubinas Totais	
Leucócitos totais		Br D / Br I	
Bastonetes		GGT	
Segmentados		FA	
Eosinófilos		DHL	
Basófilos		CK	
Linfócitos		Na	
Monócitos		K	
Plaquetas		Glicemia	
PCR		TP	
Albumina		INR	
Globulina		Amilase	
Creatinina		Lipase	
Uréia		VDRL	

OBSERVAÇÕES: _____

TRATAMENTO

Data do início do tratamento: ___/___/___

Droga Inicial: () Glucantime; () Anfo B; () Anfo B Lipo

Glucantime: () (S/N) Glucantime Ampolas diárias: ___ Glucantime dias de uso: ___
 Finalizou: () (S/N) Reações adversas (RA) ao glucantime: () (S/N)
 Quais? _____

Anfo B: () (S/N) Anfo B dose total: _____ Anfo B dias de uso: _____
 Finalizou: () (S/N) RA a Anfo B: () (S/N) Quais? _____

Anfo B Lipo: () (S/N) Anfo B lipo dose diária: ___ mg Anfo B lipo dose total _____
 Anfo B Lipo dias de uso _____
 Finalizou: () (S/N) RA a Anfo B Lipo: () (S/N) Quais? _____

Foi prescrito antibiótico na internação? () (S/N)

Motivo _____

Transfusão (S/N): hemácias () plasma () albumina () plaquetas ()

EVOLUÇÃO

Data da última avaliação clínica: ___/___/___

Óbito () (S/N) Data do óbito: ___/___/___

Cura ()

Novos episódios: ___ (S/N)

Número de episódios: ___ (em menos de 6 meses) ___ (em mais de 6 meses)

Classificação final: () confirmado () descartado.

Critérios de confirmação: () clínico-epidemiológico () laboratorial.

Entrevistador _____

ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características clínicas da Leishmaniose Visceral em idosos atendidos no Hospital Universitário da UFMS nos últimos 12 anos

Pesquisador: Marta Driemeier

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12702213.2.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 277.192

Data da Relatoria: 16/05/2013

Apresentação do Projeto:

A Leishmaniose visceral (LV) é uma doença endêmica e negligenciada que apresenta ampla distribuição em países de clima tropical e subtropical

(NATAL; BOTELHO, 2009). É uma doença grave com poucas opções terapêuticas e que, mesmo quando adequadamente tratada, tem letalidade de cerca de 5% (WERNECK, 2010). Incide nos cinco continentes, com uma incidência anual estimada em 1 - 1,5 milhões de casos de Leishmaniose Cutânea de 500.000 casos de Leishmaniose Visceral. O número de pessoas sob risco é estimado em 350 milhões, com uma prevalência geral de 12

milhões de pessoas. De todos os casos de Leishmaniose Visceral, mais de 90% ocorrem na Índia, Nepal, Bangladesh, Sudão e Brasil (SINGH; GOYA; SUNDAR, 2010). No Brasil, a doença é endêmica em mais de

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110

UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE

Telefone: ((67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br

UFMS



Continuação do Parecer: 277.192

19 estados, constituindo um problema de saúde pública principalmente nos estados do Ceará, Bahia, Piauí, Maranhão, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e Tocantins. (OLIVEIRA et al., 2008)

Nos

últimos dez anos, apesar dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da Leishmaniose Visceral, constatou-se um aumento da letalidade da doença em diversas regiões do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011, p. 5). Os extremos da vida de maneira geral tem maior risco (BOTELHO; NATAL; 2009) e, dentre as importantes mudanças pelas quais o Brasil passou nos últimos 100 anos,

destaca-se a revolução demográfica (MINAYO, 2012). Imunossenescência, apresentações atípicas, comorbidades e polifarmácia são algumas das

particularidades que necessariamente devem ser levadas em consideração na avaliação de um indivíduo com mais de 60 anos (PAPALEO; CARVALHO FILHO, 2005; PEREIRA et al., 2011) As recomendações propostas no sentido de diminuir mortalidade vem sendo baseadas nas

melhores evidências científicas disponíveis, porém existem poucos estudos que relatam sinais e sintomas relacionados com evolução clínica desfavorável, principalmente, tendo como objetivo principal a avaliação do idosos com Leishmaniose (ALMEIDA; GUIMARÃES, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011, p.6, p. 8;).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Conhecer as características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas da Leishmaniose Visceral em adultos e idosos atendidos no Hospital Universitário da UFMS, no período de 2000 a 2012.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas da Leishmaniose Visceral em

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: ((67) 33)45-7-187

Fax: ((67) 33)45-7-187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br

UFMS



Continuação do Parecer: 277.192

idosos atendidos no período de 2000 a 2012- Comparar as características clínicas e laboratoriais da Leishmaniose Visceral em adultos e idosos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos uma vez que serão usados dados secundários

Benefícios: Melhor conhecimento sobre Leishmaniose Visceral em pacientes idosos, proporcionando um diagnóstico mais precoce e um maior sucesso terapêutico para esta faixa etária.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante dentro da área da saúde pública em especial destaque por se tratar de área endêmica. Os benefícios são coletivos e difusos, e ajudarão a melhor compreensão da enfermidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Solicita-se ao Pesquisador o retorno das informações que por ventura, possam beneficiar o acompanhamento, e/ou tratamento dos sujeitos de pesquisa vinculados aos protocolos analisados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: ((67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br

UFMS



Continuação do Parecer: 277.192

CAMPO GRANDE, 20 de Maio de 2013

Assinador por:
Edilson dos Reis
(Coordenador)

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: ((67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br