



ciência plural

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NO MUNICÍPIO DE NATAL- RN: ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E ESPACIAL

Human visceral leishmaniasis in Natal-RN: clinical- epidemiological and spatial analysis

Isabelle Ribeiro Barbosa Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi (FACISA)- Universidade Federal do Rio Grande do Norte. e-mail: isabelleribeiro@oi.com.br

Autora responsável pela correspondência:

Isabelle Ribeiro Barbosa. Rua Princesa Leopoldina, 3466, Candelária. Natal-Rio Grande do Norte.
CEP: 59065-100; Tel: +55 84 32346242.e-mail: isabelleribeiro@oi.com.br

RESUMO

Introdução: Considerada uma doença negligenciada, a Leishmaniose visceral apresentou expansão da área de abrangência e aumento significativo do número de casos nas últimas décadas no Brasil. **Objetivo:** Analisar a distribuição espacial e as variáveis clínicas e epidemiológicas dos casos registrados da LV no município de Natal-RN no período de 2007 a 2015. **Métodos:** Foram analisados 199 casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. As variáveis clínicas e epidemiológicas analisadas foram a idade e sexo, infecção por HIV, manifestações clínicas, a evolução e o critério de confirmação do caso. Foi realizada a distribuição espacial dos casos por bairro. **Resultados:** o distrito norte da cidade apresentou os bairros com maior incidência, com expansão da doença para o distrito oeste, em seguida para o distrito sul e leste. O sexo masculino foi o mais acometido (65,3%), as principais manifestações clínicas apresentadas foram febre (85%) e esplenomegalia (76,5%), 38% dos casos acometeu indivíduos de 0 a 15 anos, 19,5% de comorbidade com o HIV e taxa de letalidade de 4%. **Conclusões:** No município de Natal, a LV apresenta-se em expansão para áreas consideradas indenes, registrando altas taxas de infecção em adultos jovens e de coinfeção com o HIV.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral, Doenças endêmicas, Epidemiologia, Análise espacial, Vigilância em saúde.

ABSTRACT

Introduction: Considered a neglected disease, Visceral leishmaniasis showed an expansion of the coverage area and significant increase in the number of cases in recent decades in Brazil. **Objective:** To analyze the spatial distribution and the clinical and epidemiological variables in reported cases of VL in Natal-RN county from 2007 to 2015. **Methods:** We analyzed 199 cases registered in the Information System Notification. The clinical and demographic characteristics were age and sex, HIV infection, clinical manifestations, evolution and the criteria for case confirmation. It was carried out the spatial distribution of cases by district. **Results:** the northern district of the city presented the neighborhoods with the highest incidence, with spread of the disease to the west district, then to the south and east district. Males were the most affected (65.3%), presented the main clinical manifestations were fever (85%) and splenomegaly (76.5%), 38% of cases, occurred in individuals 0-15 years old, 19.5% of comorbidity with HIV and lethality rate of 4%. **Conclusions:** In Natal, registering high rates of infection in young adults and coinfection with HIV.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Endemic Diseases, Epidemiology, Spatial analysis, health surveillance.

Introdução

A leishmaniose visceral é uma doença infecciosa crônica frequentemente letal, causada nas Américas pela *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e transmitida pelo díptero *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*¹, sendo o cão (*Canis familiaris*) considerado o principal reservatório doméstico para a doença.²

É uma doença espectral, onde os aspectos clínicos variam desde formas assintomáticas até o óbito, com um quadro caracterizado por febre, anemia, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas, linfadenomegalia, perda de peso, taquicardia, tosse seca e diarreia.³ A associação de comorbidades como a desnutrição, o diagnóstico tardio da doença e a presença de complicações, como as infecções bacterianas principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, e as hemorragias concorrem para o aumento da letalidade por este agravo.⁴

A leishmaniose visceral (LV) é considerada uma doença negligenciada e está completamente disseminada em todo o mundo. É endêmica em aproximadamente 72 países, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Oriente Médio, África, América Central e América do Sul.² Anualmente, estima-se que ocorram 600 mil novos casos clínicos e 75 mil óbitos por LV em todo o mundo. Cerca de 90% dos casos são registrados em apenas seis países, incluindo o Brasil. No Brasil, a LV foi descrita inicialmente na década de 1930 na Região Nordeste, que concentrava 90% dos casos registrados no país até a década de 1990.⁵

Antes considerada uma doença rural típica das regiões semi-áridas do nordeste brasileiro, apresentou-se em franca expansão acometendo áreas urbanas de pequeno e médio porte e, atualmente, ocorre em grandes centros urbanos, revelando o processo de periurbanização e urbanização da doença.⁶

De 1980 a 2008, foram notificados mais de 70 mil casos de LV no país, 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, mas 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.⁷

A rápida e extensa expansão da LV pode ser explicada, em parte, pelas mudanças ambientais e pelas migrações intensas, acentuadas por determinantes como ocupação desordenada e condições precárias de vida, inerentes aos centros urbanos⁸, além da coinfeção com o HIV⁹ e à presença significativa do reservatório e do vetor e as altas densidades populacionais com baixa ou nenhuma imunidade à infecção.¹⁰

Associado ao seu espectro de morbidade, esta zoonose é causada por um protozoário de ciclo biológico complexo, o que a torna uma enfermidade de grande magnitude e de baixa vulnerabilidade às atuais medidas de controle.¹¹

O programa nacional de controle da LV baseia sua estratégia na detecção e tratamento de casos humanos, controle dos reservatórios domésticos e controle de vetores. Entretanto, após anos de investimento, nota-se que estas medidas foram insuficientes para impedir a disseminação da doença. A introdução da LV nas

idades configura uma realidade epidemiológica diversa daquela previamente conhecida, requerendo uma nova racionalidade para os sistemas de vigilância e de controle.⁷

A utilização de análise espacial é uma alternativa que contribui para o entendimento da dinâmica de distribuição dos riscos de adoecer e morrer por leishmaniose visceral. A coleta e exibição de informações no espaço geográfico e sua aplicação na área da Saúde é interessante porque amplia as evidências e podem subsidiar o entendimento da dinâmica desse agravo bem como importantes ações de vigilância em saúde.¹²

Atualmente, a leishmaniose visceral é um importante problema de saúde pública em Natal, capital do estado do Rio Grande do Norte, com a notificação crescente de casos e óbitos. Considerando o exposto e a inexistência de um estudo epidemiológico que analise a dinâmica de expansão da doença, faz-se necessário pesquisar as características deste agravo no município.

Assim, este artigo tem por objetivo analisar a expansão geográfica e as variáveis clínico-epidemiológicas dos casos autóctones do município de Natal-RN no período de 2007 a 2015.

Metodologia

O estudo foi desenvolvido no município de Natal, capital do estado do Rio Grande do Norte, localizado no nordeste do Brasil. O município de Natal tem uma população estimada em 869.954 habitantes para o ano de 2015, com área territorial de 167,160km² e densidade demográfica de 4.808,20 hab/km².¹³ A cidade está localizada a latitude 05°47'42" S e longitude 35°12'32" O, estando a 31 m de altitude, com temperatura média de 28°C, clima úmido com chuvas regulares no período de março a julho. O município é dividido em 36 bairros, distribuídos em quatro regiões administrativas (Norte, Sul, Leste e Oeste), com diferentes características territoriais, físicas, demográficas e de infraestrutura.

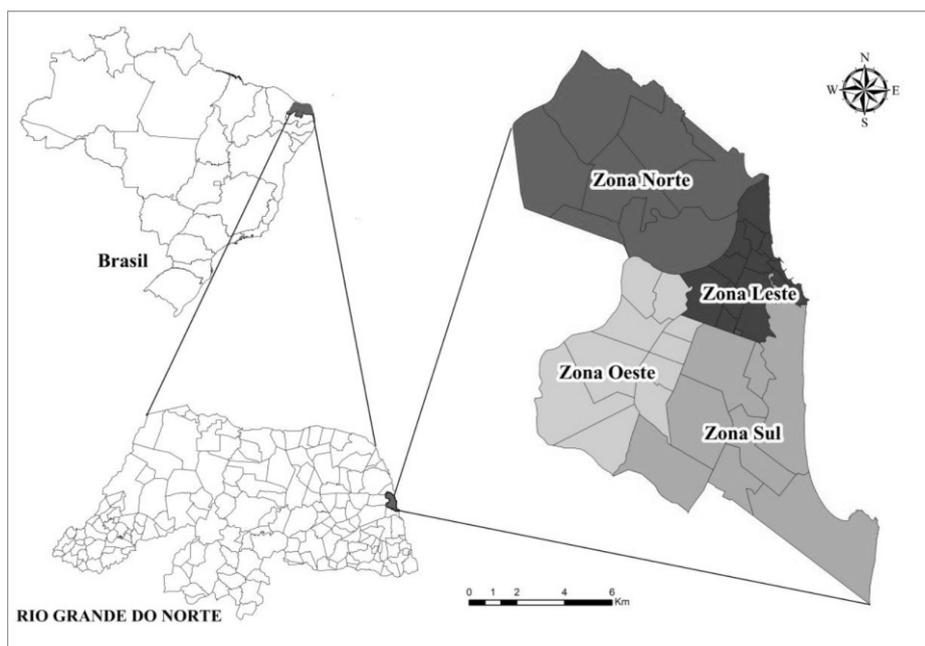


Figura 01: Localização geográfica do município de Natal-RN.

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo dos casos autóctones confirmados de Leishmaniose visceral (LV) humana registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2015.

Para a análise da distribuição geográfica, os casos foram agrupados em triênios (2007-2009; 2010-2012; 2013-2015) de acordo com o bairro de residência do paciente, para o cálculo da incidência média no período. Para produção dos mapas, utilizou-se o programa computacional de domínio público QGIS 2.8 Wien (Oracle America, Inc. California, 2008).

Os dados de população foram obtidos das informações do Censo e das projeções intercensitárias, no sítio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (www.ibge.gov.br). Os casos de LV foram obtidos de forma secundária, coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Para análise epidemiológica, os casos Leishmaniose visceral (LV) humana registrados no período foram classificados quanto às seguintes variáveis: incidência anual, evolução do caso, faixa etária e sexo, comorbidade com o HIV, principais manifestações clínicas apresentadas e o critério utilizado para a confirmação do caso.

Essa pesquisa utilizou dados secundários disponíveis em sites oficiais do Ministério da Saúde do Brasil (www.datasus.gov.br), sem identificação de sujeitos, sendo dispensado de apreciação em comitê de ética em pesquisa, em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

No período de 2007 a 2015, foram registrados 199 casos confirmados de Leishmaniose Visceral humana (LV) autóctones em residentes no município de Natal, com média de 22 casos por ano. No triênio de 2007-2009, ocorreram 39 casos; no triênio 2010-2012, foram 87 casos; no triênio 2013-2015, 73 casos de LV.

As áreas de maior transmissão são os bairros do distrito norte: Potengi, Lagoa Azul, Pajussara e Nossa Senhora da Apresentação apresentaram o maior registro de casos na série histórica analisada, com áreas de alta endemicidade dentro desses bairros. Observou-se que a partir do segundo triênio, ocorreu expansão da Leishmaniose Visceral para o distrito Oeste e Sul da cidade, com registro de casos em todos os anos subsequentes. O distrito Leste foi considerado área indene até o ano de 2011, ano que foram registrados o primeiro caso no bairro de Mãe Luiza, expandindo nos anos seguintes para os bairros de Santos Reis, Ribeira e Cidade Alta (Figura 01).

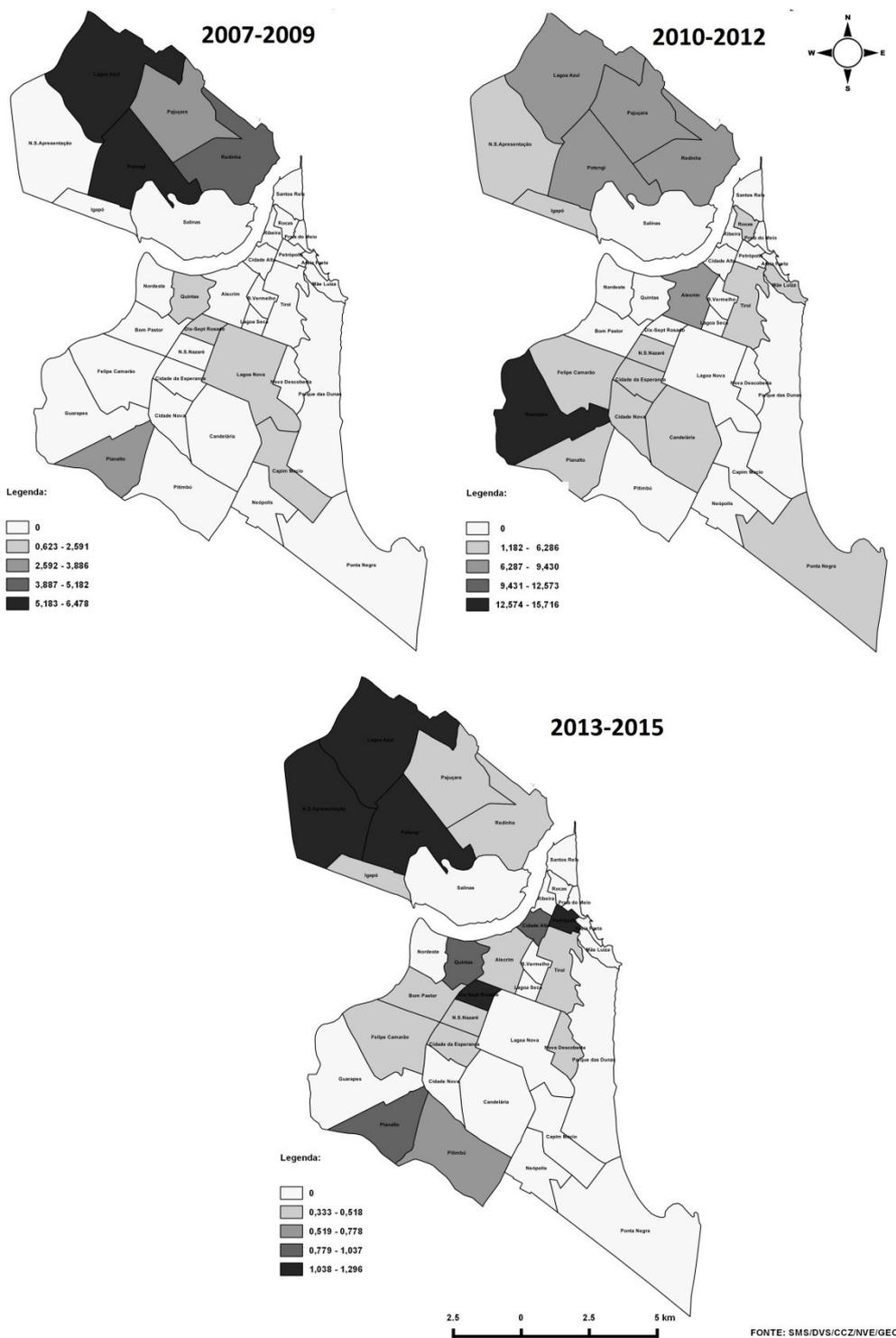


Figura 01: Incidência da Leishmaniose visceral humana por bairro no município de Natal-RN, analisado por triênios. Natal-RN, 2007-2015.

Fonte: Sistema de Informações de agravos de notificação, SMS-Natal.

As maiores incidências foram registradas nos anos de 2011 e 2015 (Figura 02). A faixa etária mais acometida foi a de 15 a 34 anos (25,6%), embora a LV continue a caracterizar-se com uma doença infantil, com 38% dos casos em indivíduos de 0 a 15 anos, e 22,7% dos casos em crianças de até 4 anos de idade. Os indivíduos do sexo masculino foram os mais acometidos (65,3%) (Tabela 1).

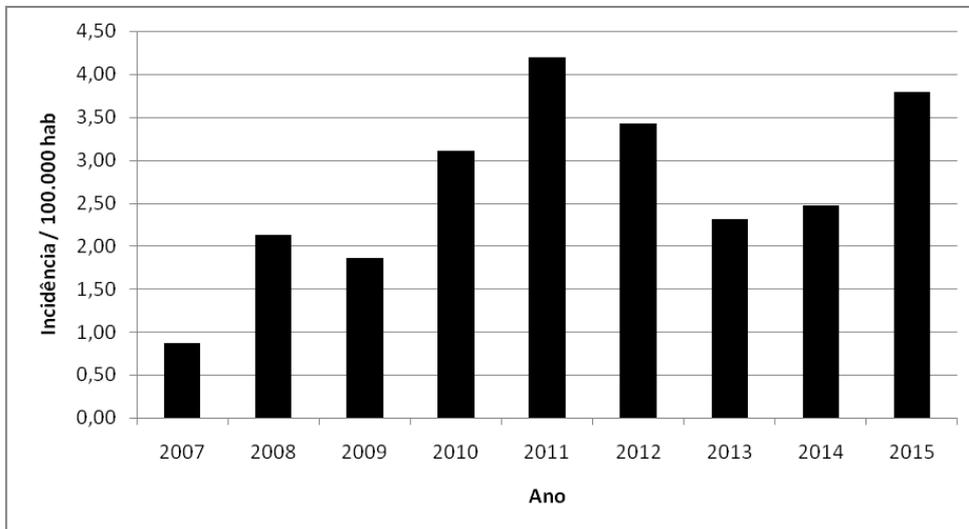


Figura 02: Incidência anual de Leishmaniose Visceral Humana registrada no município de Natal no período de 2007 a 2015.

Fonte: Sistema de Informações de agravos de notificação, SMS-Natal.

Tabela 01: Casos de Leishmaniose visceral humana de acordo com o sexo e a faixa etária do indivíduo acometido. Natal, 2007-2015.

FAIXA ETÁRIA	SEXO		Total	
	Feminino	Masculino		
< 1 ano	N	11	13	24
	%	15,9%	10,0%	12,1%
1-4 anos	N	16	5	21
	%	23,2%	3,8%	10,6%
5 - 10 anos	N	8	14	22
	%	11,6%	10,8%	11,1%
11 - 15 anos	N	5	4	9
	%	7,2%	3,1%	4,5%
15 - 34 anos	N	11	40	51
	%	15,9%	30,8%	25,6%
35 - 49 anos	N	13	33	46
	%	18,8%	25,4%	23,1%
> 50 anos	N	5	21	26
	%	7,2%	16,2%	13,1%
Total	N	69	130	199
	%	34,7%	65,3%	100,0%

Fonte: Sistema de Informações de agravos de notificação, SMS-Natal.

Com referência às principais manifestações clínicas apresentadas, foram mais frequentes: febre (85%), esplenomegalia (76,5%) e hepatomegalia (74%), como explicitado na Tabela 02. Apesar de ainda apresentar um elevado número de informação ignorada quanto à coinfeção com o HIV, 19,5% dos indivíduos registrados apresentaram a coinfeção. O percentual de casos confirmados por critério laboratorial foi de 80%, porém o critério clínico-epidemiológico tenha sido aplicado em alguns casos. Foram registrados oito óbitos por Leishmaniose Visceral na série histórica analisada, perfazendo uma taxa de letalidade de 4%.

Tabela 02: Frequência das manifestações clínicas registradas para os 199 casos de Leishmaniose visceral humana ocorridos em Natal-RN no período de 2007-2015.

Manifestação clínica	SIM (%)	NÃO (%)	IGNORADO (%)
Febre	85,0	3,0	11,5
Esplenomegalia	76,5	10,5	12,5
Hepatomegalia	74,0	13,5	12,0
Palidez	69,0	17,0	13,5
Fraqueza	61,5	23,5	14,5
Emagrecimento	61,0	14,5	14,5
Tosse e/ou diarreia	50,0	34,0	15,5
Quadro infeccioso	22,5	54,5	22,5
Edema	22,0	60,5	17,0
Icterícia	19,0	61,5	19,0
Fenômenos hemorrágicos	15,5	63,5	20,5

Fonte: Sistema de Informações de agravos de notificação, SMS-Natal.

Discussão

A partir da análise espaço-temporal da Leishmaniose visceral no município de Natal, foram apontados dois padrões de distribuição: o primeiro, localizado na zona norte da cidade, caracterizado como área de transmissão intensa, e um segundo padrão, localizado principalmente na zona oeste, considerado a principal zona de expansão da doença, com registro anual de novos casos de forma dispersa.

Outros trabalhos brasileiros que buscaram detectar um padrão de distribuição da LV registraram resultados semelhantes ao presente estudo, a exemplo da pesquisa realizada por Camargo-Neves et al. (2001)¹² na cidade de Araçatuba-SP, o estudo de Lopes et al. (2010)⁸ em Belo Horizonte-MG, e o de Dantas-Torres e Brandão Filho (2006)¹¹ no estado de Pernambuco. Os estudos citados demonstraram que houve uma acentuada expansão geográfica da LV, com o surgimento de novos focos além da persistência das antigas áreas de ocorrência da doença.

Nos últimos dez anos, as ações antrópicas com transformações das paisagens naturais, particularmente a substituição da vegetação original por atividades agropecuárias, e a ocupação desordenada do espaço geográfico urbano, estimulado pelos movimentos migratórios e falta de planejamento urbano, vêm modificando profundamente o espaço ecológico da doença, com ampliação das áreas de ocorrência da LV.¹³

No Rio Grande do Norte, e particularmente na cidade de Natal, a migração e crescimento urbano foram determinados por uma variedade de situações estruturais (oferta de emprego, serviços de educação e saúde). Como consequência do fluxo migratório, o município de Natal, na década de 1990 experimentou uma taxa de crescimento populacional de 6,4 por cento, trazendo na sua esteira problemas sociais de toda natureza, desde a favelização à violência urbana.¹⁴

Nesse processo, as dificuldades encontradas pelos mais pobres no acesso ao solo urbano, não restou muitas escolhas a não ser ocupar áreas menos rentáveis, restando para a essa população a ocupação em áreas periféricas e de maior risco. A ausência de um planejamento urbano preocupado com a justiça social que pensasse a mobilidade populacional e sua ocupação no contexto metropolitano, configurou áreas de maior vulnerabilidade social e ambiental no município.¹⁵

Para entender o processo de formação de áreas vulneráveis é necessário compreender o modo de organização e ocupação do espaço urbano, os quais necessitam de regulação por parte do Estado, via planejamento urbano. Algumas vezes, os planos agem enfatizando as desigualdades sociais, alocando equipamentos e infraestrutura em áreas já ocupadas por população de alta renda, aumentando ainda mais o valor da terra no local. Essa realidade é identificada na (re)produção do espaço urbano da cidade do Natal.¹⁶

Com variadas taxas de densidade, a expansão metropolitana de Natal conformou espaços desiguais nas Regiões Administrativas da cidade, surgindo uma dualidade Região Sul-rico e Região Norte-pobre; dualidade esta apoiada em estruturas urbanas de segregação e de auto-segregação, onde se localizam os extremos de Natal relacionados com qualidade de vida e habitabilidade.¹⁷

Essa afirmativa pode ser corroborada pela análise realizada por Araújo & Cândido (2015)¹⁸ que pesquisaram a qualidade de vida nos bairros de Natal, utilizando indicadores de condições socioeconômicas e de infraestrutura urbana e ambiental. Os pesquisadores relataram que os bairros com menor qualidade de vida são os bairros de Nossa Senhora da Apresentação, Igapó, Lagoa Azul, no distrito norte da cidade, e os bairros de Planalto, Felipe Camarão e Guarapes, na zona Oeste da cidade. Os melhores índices foram obtidos pelos bairros do distrito sul da cidade.

Realizando um contraponto com os resultados do presente estudo, as áreas que os pesquisadores acima citados referiram como de menor qualidade de vida confirmam a hipótese de que a dinâmica de expansão da leishmaniose visceral no município de Natal configura-se geograficamente delimitada às áreas de piores condições de vida.

Fatores como, baixa condição socioeconômica, desmatamento e precariedade de saneamento básico, contribuem para a instalação da leishmaniose visceral. A criação de aglomerados populacionais sem a mínima infra-estrutura sanitária e a destruição dos ecótopos naturais do vetor faz com que as pessoas fiquem expostas aos fatores de risco responsáveis pela disseminação da LV.¹³

Estudos recentes da dinâmica de transmissão da LV enfatizam duas variáveis a serem consideradas nos programas de controle: a sazonalidade da variação da população de flebotomíneos e o número de cães infectados. A espécie *L. longipalpis* está bem adaptada ao ambiente peridomiciliar, alimentando-se em uma grande variedade de hospedeiros vertebrados, entre aves, homem e outros animais silvestres ou domésticos.¹⁹

Por outro lado, a enzootia canina tem um grande papel na manutenção de áreas de alta endemicidade em áreas urbanas. Geralmente, a infecção canina se manifesta com maior prevalência do que no homem e precede o aparecimento de casos humanos. A maioria dos cães que tem sorologia reagente não apresenta sintomas da doença, mas atuam como ótimos reservatórios, com grande poder infectante para os vetores.²⁰

Em um inquérito de soroprevalência da infecção canina em áreas periféricas do distrito norte do município de Natal, Barbosa et al. (2015)²¹ registraram a prevalência da infecção em 10,3% das 1.426 amostras testadas, com maiores prevalências de infecção canina nas áreas de Nova República (15,3%), Nova Natal (12,7%), Lagoa Azul (11,4%), Soledade (7,5%) e Brasil Novo (8,06%). Esses dados sustentam a hipótese do presente estudo, indicando que as áreas apontadas como de alta endemicidade possuem elevada prevalência da infecção canina, um dos principais mantenedores da cadeia de transmissão e dos elevados índices de infecção humana.

Em relação às características epidemiológicas dos casos de LV humana registrados em Natal, houve o predomínio de casos masculinos, como descrito em outros trabalhos disponíveis na literatura^{1,2,3,10} sugerindo que homens estariam mais expostos ao vetor, provavelmente em função de desempenharem atividades ocupacionais e comportamentais mais próximas à fonte de infecção.²²

No País todo, observa-se que, tradicionalmente, há uma maior prevalência da doença em indivíduos mais jovens, sendo que o principal grupo afetado é o de crianças menores de dez anos, o que representa um total de até 58% dos casos.²³ No presente estudo, confirma-se essa tendência no perfil epidemiológico da doença, com o maior percentual de casos registrados na faixa etária de 0 a 15 anos, a exemplo de outros estudos no Brasil.^{5,20,22} Todavia, há uma tendência de mudança nesse perfil, onde a população de doentes adultos (faixa de 15-34 anos) apresenta uma expressiva participação no número total de casos registrados, a exemplo do que ocorre no estado do Ceará²⁴ e em outra pesquisa realizada no estado do Rio Grande do Norte.¹⁰

Um dos promotores dessa mudança no perfil da doença é a coinfeção da Leishmaniose visceral com o HIV. O aumento do número de casos na faixa etária de 20 a 49 anos e a letalidade de aproximadamente 23% nos maiores de 50 anos, apontam para maior exposição da população às duas infecções.⁹ A sobreposição das áreas geográficas de ocorrência da LV e HIV/AIDS tem sido recentemente acentuada pelo processo de urbanização vivenciado pela primeira e pela ruralização da segunda. O significado epidemiológico desta expansão simultânea reside no fato de que os pacientes com HIV/AIDS que vivem em áreas endêmicas de LV apresentam maior risco de manifestá-la e que a coinfeção LV-HIV acelera o curso clínico da infecção por HIV. Dessa forma, as Leishmanioses têm ganhado importância como infecção oportunística entre pacientes com infecção por HIV que vivem ou viveram em áreas consideradas endêmicas para essas parasitoses.²⁵

O presente estudo apontou que 19% dos casos registrados apresentaram coinfeção com o HIV, taxa que é mais elevada que a média brasileira⁹ (3,7% de coinfeção), a média para o nordeste²⁵ (5,08% de coinfeção), quando comparado ao município de Bauru-SP²², com taxa de coinfeção de 9,2%, além de estar acima da média para o estado do Rio Grande do Norte¹⁰ (9,7% de coinfeção).

A maior parte dos acometidos exibiram manifestações clínicas clássicas, incluindo febre, hepatoesplenomegalia, fraqueza e emagrecimento, corroborando os achados de outros estudos.^{2,3,22} A taxa de letalidade (4%) foi relativamente mais baixa que as apresentadas em outros municípios brasileiros, como o município de Campo Grande (7,7%)⁵ e Aracaju (8,9%).²⁰

Relativo ao método utilizado para o diagnóstico, o presente estudo apresentou elevado percentual de confirmação através do critério clínico-laboratorial (80%). O diagnóstico da leishmaniose visceral é baseado no exame clínico dos sintomas e histórico fornecido pelo paciente, no entanto o diagnóstico laboratorial deve ser realizado para uma confirmação precisa da doença, este pode ser feito por meio de ensaios sorológicos ELISA e/ou de Imunofluorescência indireta e exame parasitológico, através do material colhido por punção no fígado, baço ou medula óssea.²⁵

Conclusões

A partir dos resultados desse estudo, pode-se afirmar que o distrito norte de Natal é uma área de alta endemicidade para a ocorrência de leishmaniose visceral humana, e a análise da dinâmica da doença mostra que está ocorrendo expansão para os distritos leste e para o distrito oeste da cidade. Quanto às características epidemiológicas, destaca-se o elevado percentual de coinfeção com o HIV e a alta incidência em adultos jovens.

Uma limitação desse estudo pode ser destacada pelo fato de terem sido utilizados dados secundários sujeitos à subnotificação ou duplicidade de registros, o que pode não representar as verdadeiras incidências no município estudado.

Os resultados contribuíram para o conhecimento da distribuição espacial da leishmaniose visceral no município de Natal-RN, ressaltando a importância da categoria espaço como alternativa metodológica para auxiliar no planejamento, monitoramento e avaliação das ações em saúde, direcionando as intervenções para diminuir as iniquidades.

Referências

1. Almeida ABPF, Mendonça AJ, Sousa VRF. Prevalência e epidemiologia da leishmaniose visceral em cães e humanos, na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Ciência Rural*. 2010; 40(7): 1610-1615.
2. Prado PF, Rocha MF, Sousa JF, Caldeira DI, Paz GF, Dias ES. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(5): 561-566.
3. Barbosa IR, Costa ICC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Sci. Med*. 2013; 23(1).
4. Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, Oliveira ALL. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43: 188-193.
5. Furlan MBG. Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2010; 19(1): 16-25.
6. Missawa NA, Veloso MAE, Maciel GBML, Michalsky EM, Dias ES. Evidência de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(1): 76-78.
7. Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26(4): 644-645.
8. Lopes EGP, Magalhães DF, Silva JA, Haddad JPA, Moreira EC. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2010; 62(5): 1062-1071.
9. Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury ANS, Pelissari DM, Lima Junior FEF, Sena JM, Cechinel MP. Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2011; 20(4): 519-526.
10. Barbosa IR. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Epidemiol Control Infect*. 2013;3(1):17-21.
11. Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39(4): 352-356.
12. Camargo-Neves VLF, Katz G, Rodas LAC, Poletto DW, Lage LC, Spínola RMF et al. Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana - Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 17(5): 1263-1267.

13. Maia CS, Pimentel, DS, Santana MA, de Oliveira GM, Pedrosa NA, do Nascimento LA, et al. Análise espacial da leishmaniose visceral americana no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil. *Hygeia*, 2014; 10(18), 167-176.
14. da Silva AF. Migração e crescimento urbano. Uma reflexão sobre a cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Scripta Nova: revista electrónica de geografía y ciencias sociales*. 2001; (5): 74.
15. Pimentel DEM, da Silva LC, do Nascimento TCL, Ojima R. Urbanização dispersa e vulnerabilidade no contexto metropolitano de Natal: a dinâmica da população e a ampliação do espaço de vida. *Anais: Encontros Nacionais da ANPUR*, 15, 2013.
16. Gomes RDCDC, Araújo JCD. O Estado e sua intervenção no urbano no Rio Grande do Norte. *Sociedade e Território*. 2012; 24(1): 59-76.
17. da Silva AFC, Bastos NSM. Novas (e velhas) fronteiras: os espaços de pobreza e a expansão da cidade de Natal-RN. *Anais: Encontros Nacionais da ANPUR*, 2013, 10.
18. Araújo MCC, Cândido GA. Índices de qualidade de vida urbana de Natal-RN. *Geoconexões*. 2015; 1(1), 51-66.
19. Monteiro EM, Silva JCFD, Costa RTD, Costa DC, Barata RA, Paula EVD, Dias ES. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38(2): 147-52.
20. de Oliveira Góes MA, de Melo CM, Jeraldo VDLS. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. *Rev bras epidemiol*. 2012; 15(2), 298-307.
21. Barbosa IR, Carlota FC, Andrade-Neto VF. Seroepidemiological Survey of Canine Leishmania Infections from Peripheral Areas in Natal, Northeast Brazil. *The Open Microbiology Journal*. 2015; 9: 43.
22. Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24(1): 97-104.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p. 31-64.
24. Cavalcante IJM, Vale MR. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(4): 911-924.
25. Barbosa IR, Silva Neto RD, Souza PP, Silva RA, Lima SR, Cruz IDS, Costa ICC. Aspectos da Coinfecção Leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 2014; 37(3): 672-687.