



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE



KAREN BRAYNER ANDRADE PIMENTEL

**ANÁLISE ESPACIAL E MODELOS DE PREDIÇÃO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO**

São Luís - MA

2021

KAREN BRAYNER ANDRADE PIMENTEL

**ANÁLISE ESPACIAL E MODELOS DE PREDIÇÃO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente (PPGSA) da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente.

Área de Concentração: Saúde de Populações.

Linha de pesquisa: Epidemiologia Clínica e Promoção da saúde.

Orientador: Dr. Antônio Rafael da Silva.

Coorientadora: Dr^a Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves.

São Luís - MA

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Pimentel, Karen Brayner Andrade.

ANÁLISE ESPACIAL E MODELOS DE PREDIÇÃO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO / Karen Brayner
Andrade Pimentel. - 2021.

69 p.

Coorientador(a): Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves.

Orientador(a): Antônio Rafael da Silva.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde e Ambiente/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2021.

1. Estudos de Séries Temporais. 2. Leishmaniose
Visceral. 3. Modelos de Predição. I. da Silva, Antônio
Rafael. II. do Rosário Gonçalves, Eloisa da Graça. III.
Título.

KAREN BRAYNER ANDRADE PIMENTEL

**ANÁLISE ESPACIAL E MODELOS DE PREDIÇÃO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO**

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA

Antônio Rafael da Silva
(Presidente)

José Aquino Júnior
(1º Membro)

Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco
(2º Membro)

Maria Edileuza Soares Moura
(3º Membro)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pela saúde, sabedoria e força em todos os momentos. A ti, Senhor, toda honra e toda a glória.

À Universidade Federal do Maranhão.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e o Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão.

Ao Programa de Pós- Graduação em Saúde e Ambiente, principalmente coordenador Leonardo e professor José Aquino que sempre resolveram prontamente todas as solicitações.

A minha mãe, Conceição, padrasto, Francisco e meus irmãos, Karina, Vinicius por toda dedicação e ajuda em todos os momentos.

Ao meu Esposo, Romário e minha filha Cecília por todo cuidado, carinho e esforço para a concretização desse sonho.

Aos meus orientadores, Dr. Antônio Rafael da Silva e Dr^a Eloísa Gonçalves, obrigada pela compreensão, ensinamentos e por sempre estarem à disposição.

Aos meus colegas da Turma 16, por todo suporte durante as aulas, pelos momentos de descontração e leveza durante esse período.

A todos os professores que nos incentivaram com palavras de força e persistência, muito obrigada!

A cada um que indiretamente contribuiu para essa conquista.

RESUMO

Introdução: A leishmaniose visceral humana (LVH) é uma doença de natureza infecciosa, predominante em países de zonas tropicais. A predição de ocorrência de doenças infecciosas através da modelagem epidemiológica, a utilização do geoprocessamento e métodos estatísticos sofisticados incorporados a análise de dados espaciais são ferramentas na saúde que visam o entendimento de sua dinâmica de ocorrência direcionando as condutas a respeito do controle dessa doença. **Objetivo:** Analisar a dinâmica espacial e desenvolver um modelo de predição de ocorrência de LVH para o estado do Maranhão, 2001 a 2018. **Métodos:** Foram coletados os dados mensais de casos de LVH através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) correspondentes ao período de 2001 a 2018. Para o modelo de predição, o método de Box-Jenkins foi aplicado para ajustar um modelo de predição SARIMA para incidência geral e por sexo (masculino e feminino) de LVH para o período de janeiro de 2019 a dezembro de 2023. Para análise do padrão espacial foram calculados os Índices de Moran Global e o Local Indicators of Spatial Association (LISA). **Resultados:** Durante o período de 216 meses dessa série temporal, foram registrados 10.431 casos de LVH no Maranhão, com uma média de 579 casos por ano. Em relação à faixa etária, houve maior registro no público pediátrico (0 a 14 anos). Houve predominância do sexo masculino, com 6437 casos (61,7%). Os valores do teste de Box-Pierce para incidência geral, sexo masculino e feminino reforçados pelos resultados do teste Ljung-Box sugerem que as autocorrelações de resíduos apresentam um comportamento de ruído branco. Para incidência mensal geral e por sexo masculino e feminino, os modelos SARIMA (2,0,0) (2,0,0), (0,1,1) (0,1,1) e (0,1,1) (2, 0, 0) foram os que mais se ajustaram aos dados, respectivamente. O comportamento das séries temporais, segundo o modelo SARIMA, de modo geral, para a incidência total foi observado uma tendência decrescente. No entanto, em mulheres, foi verificada uma tendência de aumento na incidência para o período da previsão. As análises de autocorrelação espacial global mostraram que o Índice de Moran Global da incidência de LVH no Maranhão variou de forma significativa, indicando a presença de agrupamentos espaciais durante o período do estudo. A análise univariada do LISA identificou conglomerados de transmissão da LVH predominante na porção leste e oeste do Estado. A LVH no Maranhão ao longo desta série histórica teve uma importante capilarização de sua ocorrência, com surgimento de novos conglomerados de casos. No período considerado, a doença foi registrada em 206 dos 217 municípios. **Conclusão:** O modelo SARIMA e os Índices de Moran Global e o índice de Moran local se mostraram ferramentas adequadas de previsão e da tendência de incidência da LVH no Maranhão e análise da dinâmica espacial, revelando que a doença persistirá como um problema de saúde pública nos próximos anos, reforçando a necessidade de medidas de prevenção e controle. A determinação da variação temporal e sua predição são determinantes no norteamento de medidas de intervenção em saúde.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Estudos de Séries Temporais. Modelos de Predição.

ABSTRACT

Introduction: Human visceral leishmaniasis is an infectious disease, prevalent in tropical countries. Prediction of the occurrence of infectious diseases through epidemiological modeling, the use of geoprocessing and sophisticated statistical methods incorporated into the analysis of spatial data are health tools that aim to understand their occurrence dynamics, guiding the conducts regarding the control of this disease. **Objective:** Analyze the spatial dynamics and develop a prediction model for the occurrence of LVH for the state of Maranhão, 2001 to 2018. **Methods:** Monthly data on LVH cases were collected through the Notifiable Disease Information System corresponding to the period 2001 to 2018. For the prediction model, the Box-Jenkins method was applied to adjust a SARIMA prediction model for general incidence and by sex (male and female) of LVH for the period from January 2019 to December 2023. For the analysis of the spatial pattern, the Moran Global Index and the Local Indicators of Spatial Association (LISA) were calculated. **Results:** During the 216-month period of this time series, 10,431 cases of VHL were registered in Maranhão, with an average of 579 cases per year. In relation to age group, there was a greater number of records in the pediatric population (0 to 14 years old). There was a predominance of males, with 6437 cases (61.7%). The Box-Pierce test values for general incidence, male and female, reinforced by the results of the Ljung-Box test suggest that the autocorrelations of residues present a white noise behavior. For general monthly incidence and by male and female, the SARIMA models (2.0.0) (2.0.0), (0.1.1) (0.1.1) and (0.1.1) (2, 0, 0) were the ones that best fit the data, respectively. The behavior of the time series, according to the SARIMA model, in general, for the total incidence, a decreasing trend was observed. However, in women, there was a trend towards an increase in incidence for the forecast period. The global spatial autocorrelation analyzes showed that the Moran Global Index of LVH incidence in Maranhão varied significantly, indicating the presence of spatial clusters during the study period. Univariate LISA analysis identified clusters of transmission of LVH predominant in the east and west portions of the state. LVH in Maranhão throughout this historical series had an important spread of its occurrence, with the emergence of new clusters of cases. In the period considered, the disease was registered in 206 of the 217 municipalities. **Conclusion:** The SARIMA model and the Global Moran Index and the local Moran index proved to be adequate tools for forecasting and trending the incidence of LVH in Maranhão and analyzing the spatial dynamics, revealing that the disease will persist as a public health problem in the coming years, reinforcing the need for prevention and control measures. The determination of temporal variation and its prediction are crucial in guiding health intervention measures.

Keywords: Visceral Leishmaniasis. Time Series Studies. Prediction Models.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LVH	Leishmaniose visceral humana
SER	Sistema Reticuloendotelial
OMS	Organização Mundial da Saúde
RIFI	Imunofluorescência indireta
ELISA	Ensaio imunoenzimático
DNA	<i>DeoxyriboNucleic Acid</i>
PCR	Reação em Cadeia Polimerase
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
SIG	Sistemas de Informação Geográfica
SARIMA	<i>Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MAPE	<i>Mean Absolute Percentage Error</i>
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
BIC	<i>Information Bayesiano Criterion</i>
ACF	Função de Autocorrelação
PACF	Função de Autocorrelação Parcial
LISA	<i>Local Indicators of Spatial Association</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fêmea de <i>Lutzomyia longipalpis</i> adulto, engurgitada.....	13
Figura 2. Ciclo de vida da Leishmania.....	14
Figura 3. Manifestações clínicas da leishmaniose visceral humana	15
Figura 4. Casos de leishmaniose visceral humana, nos países com o maior número de casos, Região das Américas, 2001-2019	17
Figura 5. Estratificação de risco da leishmaniose visceral humana por município de infecção. Brasil, 2017 a 2019.....	18
Figura 6. Mapa do Estado do Maranhão, Brasil.....	26
Figura 7. Análise dos dados referente a distribuição espacial dos casos de leishmaniose visceral humana, Maranhão	29
Figura 8. Distribuição temporal dos casos de leishmaniose visceral humana no Maranhão, 2001-2018	31
Figura 9. Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana no Maranhão segundo faixa etária e sexo, 2001 a 2018	31
Figura 10. Valores de função de autocorrelação e da função de autocorrelação parcial para incidência mensal de leishmaniose visceral humana (A), masculino (B) e feminino (C)	32
Figura 11. Previsão da incidência de leishmaniose visceral humana (por 100.000 habitantes), segundo modelo SARIMA, Maranhão, Brasil	34
Figura 12. Número de município com notificações de leishmaniose visceral humana e taxas de incidência de leishmaniose visceral humana por 100.000 habitantes, Maranhão, 2001-2018	35
Figura 13. Mapas dos Indicadores Locais de Associação Espacial para as taxas de incidência bruta acumulada de leishmaniose visceral humana nos municípios do Estado do Maranhão por triênios, 2001 a 2018.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos confirmados de leishmaniose visceral humana por Região segundo Unidades Federativas de residência e Ano de notificação, 2001 a 2018, Brasil.....	19
Tabela 2. Análise de resíduos dos modelos temporais da incidência geral e por sexo de leishmaniose visceral humana no Maranhão, no período de 2001 a 2018....	33
Tabela 3. Medidas de diferentes modelos SARIMA para incidência geral e por sexo da leishmaniose visceral humana no Maranhão, no período de 2001 a 2018....	33
Tabela 4. Casos confirmados de leishmaniose visceral humana no Maranhão por ano de notificação e Região de Saúde de residência	36
Tabela 5. Análise de autocorrelação global da incidência de leishmaniose visceral humana no Maranhão, 2001-2018	37
Tabela 6. Classificação da associação espacial entre os municípios maranhenses de acordo com índice de Moran local para leishmaniose visceral humana, no período de 2001- 2018	37

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3. OBJETIVOS	25
4. METODOLOGIA	26
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSSÃO	39
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE A- Artigo aceito na <i>Brazilian Journal of Biology</i>	52

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma doença de natureza infecciosa, predominante em países tropicais. É uma doença de importância da atualidade, refletindo um desafio na saúde pública. Nas últimas décadas, vem apresentando aumento da sua distribuição global, afetando cerca de 98 países, sobretudo Bangladesh, Índia, Sudão, Nepal e Brasil, onde 350 milhões de pessoas estão sob risco e 12 milhões já estão com a infecção presente (AKHOUNDI et al., 2016; VIANA et al., 2017; OPAS, 2018).

A LVH classificada como uma doença tropical negligenciada em decorrência da forte associação à pobreza, prevalência em países em desenvolvimento, com baixas condições econômicas, ambientais e de infraestrutura, contribuindo com a manutenção da desigualdade e estigmas sociais (MARTINS; SPINK, 2020). Há também uma falha na tríade saúde, ciência e tecnologia quanto ao acesso à diagnósticos, produção de medicamentos, vacinas e implementação eficiente de intervenções públicas (OLIVEIRA, 2018).

No Brasil, a LVH possui uma elevada incidência, podendo evoluir para formas graves e letais, principalmente, quando associada a desnutrição e infecções. É determinada por alterações epidemiológicas importantes, principalmente a urbanização (SERVADIO, 2020). Até metade da década de 1980, era considerada uma doença de ambientes predominantemente silvestres e rurais. A partir do final dos anos 1980, epidemias ocorreram em meio urbano, associada com a rápida expansão dos focos de transmissão em centenas de municípios, incluindo centros urbanos populosos e várias capitais com escassez de recursos financeiros (LIMA, 2017; CRUZ, et al., 2021).

A LVH acomete pessoas com variadas faixas etárias. No Brasil, atinge especialmente a população infantil, com importante morbimortalidade associada. Apesar disso, as estratégias de controle dessa endemia ainda estão centradas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos, com fragilidades no programa de LVH em alguns municípios, quanto a implementação nas ações de vigilância, atenção à saúde e gestão (MORAIS, 2020; MACHADO, 2020).

Uma estratégia para subsidiar a compreensão da dinâmica da LVH são os sistemas de informações do Ministério da Saúde, através de dados oriundos das fichas de notificação. A atualização de dados permite constantes análises das informações atuando no delineamento das estratégias. Os dados mesmo limitados pela subnotificação e irregularidade na alimentação destes sistemas, são importantes para gerar conhecimento acerca dessa doença (SILVA, 2017).

Para auxiliar nessa compreensão, atualmente, o geoprocessamento está sendo utilizado como uma ferramenta na saúde que visa direcionar as condutas a respeito do controle

da LVH. Essa ferramenta permite uma avaliação integral dos indivíduos, abordando aspectos sociais, políticos, históricos, culturais e ambientais, além de monitorar a dinâmica de doenças e identificar áreas prioritárias para intensificar ações de vigilância, prevenção e controle de agravos tanto transmissíveis quanto não transmissíveis (CAVALCANTE et al., 2020).

A utilização do recurso da análise espacial na gestão em saúde possibilita a criação de mapas temáticos identificando áreas, conglomerados, apontando zonas que possuem maior risco de transmissão, distribuição, aumento da incidência da doença (RODRIGUES et al., 2017).

Além do geoprocessamento, uma estratégia que tem sido utilizada para prever ocorrências futuras na epidemiologia é a análise de séries temporais (RAHMANIAN et al., 2021). Essa abordagem permite determinar padrões futuros, analisando fatores que influenciam no registro de doenças, levando em consideração mudanças de tendências, distúrbios em séries temporais aleatórios e mudanças periódicas de doenças infecciosas, sendo métodos confiáveis e válidos (LUZ et al., 2008; ANTUNES; CARDOSO, 2015; HELD et al., 2017; SUN et al., 2021).

Nos últimos anos, com o aumento do número de casos no Maranhão, os limites geográficos da área de abrangência da doença que eram delimitados sofreram uma expansão e com isso estudos sobre os aspectos epidemiológicos são importantes para conhecer as atuais características e intensidade do crescimento da doença no Estado (LOPES et al., 2019).

Desta forma, estudos para descrever a dinâmica espacial e temporal no Estado, têm potencial de gerar subsídios para a definição de medidas de prevenção e controle da doença, com importante fortalecimento das ações de vigilância. A identificação de áreas prioritárias, diagnóstico da situação de saúde e identificação das regiões de maior risco de transmissão de LVH é essencial para apoiar os gestores municipais na tomada de decisão quanto ao planejamento da vigilância e controle desse agravo. Com base nessas explanações, tem-se as seguintes questões norteadoras: Qual a dinâmica de ocorrência da LVH no Estado do Maranhão de 2001 a 2018? Quais os municípios com maiores incidências de LVH no Estado do Maranhão? Qual a tendência da doença para os próximos anos?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CICLO BIOLÓGICO E ASPECTOS RELACIONADOS A TRANSMISSÃO

A LVH é uma doença zoonótica, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, com cerca de 20 espécies descritas. Nas Américas tem como agente etiológico, protozoários flagelados da espécie *Leishmania (Leishmania) chagasi* (OMS, 2019). Os protozoários são parasitas intracelulares obrigatórios pertencentes à família *Trypanosomatidae*.

Lutzomyia longipalpis, vetor de importância epidemiológica no Brasil, está vigente na maior parte dos estados. Estudos realizados no Maranhão, evidenciaram que mais de 40 espécies de flebotomíneos são conhecidas no Estado e destacaram que espécies anteriormente restritas a ambientes selvagens estão sendo encontradas em ambiente peridomiciliar, aumentando a transmissão de leishmania (REBÊLO et al., 2010; REBÊLO et al., 2016). Esses achados confirmam que o vetor possui uma adaptação alta frente aos diferentes tipos de vegetações, climas, habitats, oferta de alimentos e no peridomicílio (OLIVEIRA et al., 2018; FIGUEIREDO et al., 2017). Os flebotomíneos, popularmente conhecidos por mosquito-palha, birigui, entre outros, possuem atividade noturna e crepuscular. Durante o dia permanecem em repouso, em áreas sombreadas e úmidas (**Figura 1**).



Figura 1: Fêmea de *Lutzomyia longipalpis* adulto, engurgitada.

Fonte: BRASIL, 2014

O principal reservatório na área urbana é o cão (*Canis familiaris*), sendo este a principal fonte de infecção. No ambiente silvestre, os reservatórios são representados principalmente pelas raposas (*Dusicyon vetulus e Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). As constantes alterações no ambiente, a disponibilidade de micro-habitats ricos em

micronutrientes associada a grande capacidade de adaptação do vetor favorecem o desenvolvimento e o estabelecimento da espécie (SANTOS et al., 2019).

A transmissão ocorre através da picada de fêmeas de flebotomíneo (Diptera, Psychodidae) do gênero *Phlebotomus* no Velho Mundo e *Lutzomyia longipalpis*, no Novo Mundo, que ingeriram sangue de um mamífero infectado (FIGUEIREDO et al., 2017). Após a picada da fêmea do *L. longipalpis* no hospedeiro vertebrado infectado, a amastigota se diferencia em promastigota no tudo digestivo do vetor (VAN-GRIENSVEN; DIRO, 2019).

Morfológicamente, a *Leishmania* é dividida em forma amastigota (aflagelada), presente no sistema reticuloendotelial (SRE) do hospedeiro vertebrado e são encontradas sobretudo nos macrófagos e órgãos linfoides (medula óssea, baço, fígado e linfonodos), sendo mais difícil serem detectadas nos leucócitos, íris, placenta e timo. A forma promastigota, localizada no sistema digestivo do inseto vetor (REY, 2010) (**Figura 2**).

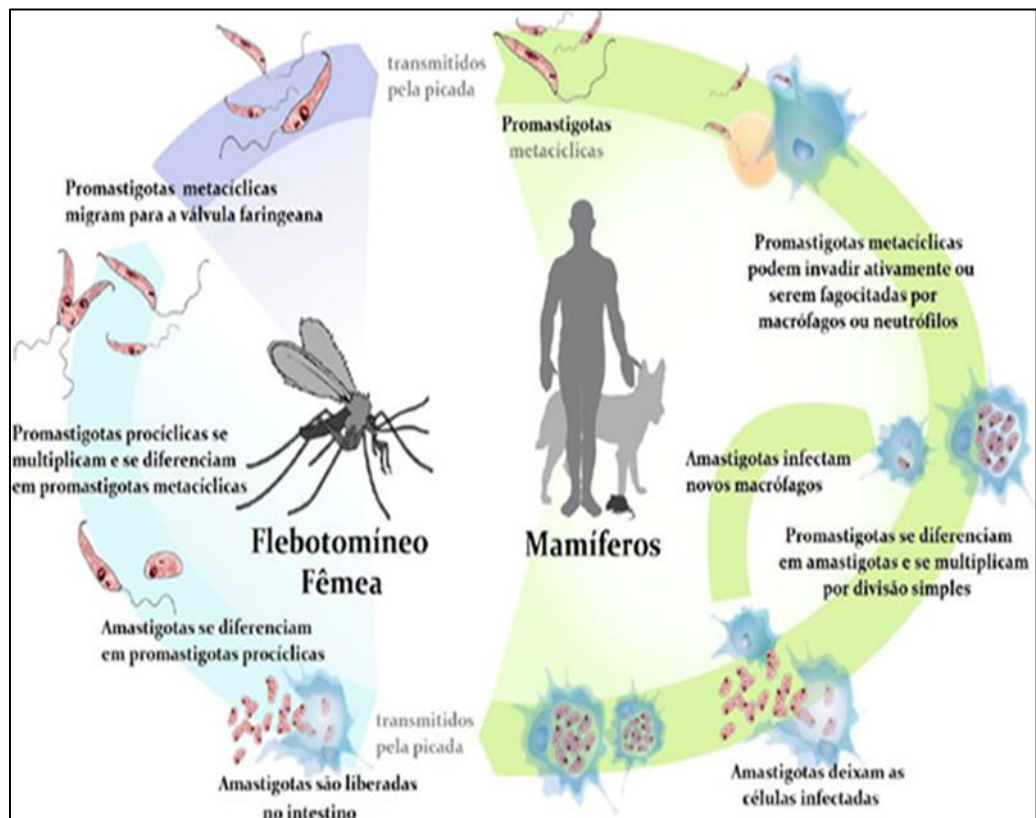


Figura 2: Ciclo de vida da *Leishmania*.

Fonte: Laboratory Identification of Parasites, 2014.

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Manifesta-se principalmente por febre irregular de longa duração, perda de peso, astenia, hepatoesplenomegalia, anemia, tendo evolução fatal em 90% dos casos quando não tratada (BRASIL, 2017) O quadro clínico evolui em dois meses associado ao comprometimento do estado geral, na maioria das vezes (**Figura 3**).



Figura 3. Pacientes com leishmaniose visceral.

Fonte: BRASIL, 2014

Algumas dificuldades são pertinentes quanto ao diagnóstico da LVH pois há doenças que possuem alguma semelhança, como por exemplo, as infecções virais, malária, leucemia, doenças autoimunes, brucelose, febre tifoide, esquistossomose hepatoesplênica (fase aguda), forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme, por isso, é imprescindível a realização do diagnóstico diferencial (BRASIL, 2017).

O diagnóstico da doença pode ser realizado em âmbito ambulatorial, baseado na anamnese, exame físico e subsídio dos exames sorológicos (Imunofluorescência indireta (RIFI), Ensaio imunoenzimático (ELISA), testes rápidos imunocromatográficos e confirmado pelo exame parasitológico, que consiste na busca das formas amastigotas em material biológico obtido por punção na medula óssea, baço ou fígado (padrão-ouro), exames bioquímicos como hemograma, transaminases podem auxiliar no raciocínio clínico de suspeição da doença (CALDAS, 2014).

Os métodos sorológicos dispõem de uma sensibilidade maior, mesmo os resultados apresentando limitações em pacientes imunocomprometidos, com exceção da imunofluorescência que apesar do comprometimento imunológico os resultados são satisfatórios. Os ensaios moleculares possuem sensibilidade e especificidade altas (SRIVASTAVA, 2011).

Para a identificação e quantificação do DNA do parasita e avaliação da resposta ao tratamento a PCR (Reação em Cadeia Polimerase) é fundamental (HOSSAIN, 2017). Para o diagnóstico de casos suspeitos e com a finalidade de mapear a distribuição das espécies de parasitas, o teste de PCR quantitativo é importante, apesar dos altos custos e necessidade de infraestrutura específica (RAMPAZZO, 2017).

O tratamento compreende terapêutica específica e medidas complementares, como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. O antimonio de N-metil glucamina é o fármaco de primeira escolha para LVH, com exceção de situações específicas, como menores de um ano ou maiores que 50 anos, insuficiência hepática, renal, cardíaca, medicações imunossupressoras, gestantes, entre outras. Nesses casos em que há contraindicações, recomenda-se a utilização da anfotericina B lipossomal, medicamento de alto custo e acesso limitado no SUS (BRASIL, 2017).

2.3 EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A epidemiologia da LVH é definida levando em consideração alguns aspectos, tais como: características dos locais de transmissão e das espécies de parasitas e flebotomíneos, as exposições dos indivíduos ao parasita e condições de saúde humanas (OMS, 2018).

Nos últimos anos, a LVH apresentou mudanças quanto sua dispersão no Velho e no Novo Mundo. Nos Estados Unidos, Uruguai e Espanha a doença começou a ser identificada e sua distribuição aumentou para áreas livres em países endêmicos, expandindo assim o número de casos (OMS, 2017).

Mundialmente, 1,69 bilhão de pessoas vivem em áreas de transmissão, evidenciando em 2015, 2,27 casos por 100.000 habitantes. Essa endemia está presente em cinco continentes e 90% dos casos são registrados em seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul e Etiópia e Brasil (OMS, 2017).

Aproximadamente, a cada ano, 50.000 a 90.000 novos casos surgem no mundo, levando a óbito, caso não haja tratamento. De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (2018), nas Américas desde 2012, houve um aumento nas mortes, alcançando uma taxa de letalidade em 2016 de 7,9% (OPAS/OMS, 2018).

Em novembro de 2020, a Organização Mundial da Saúde apresentou uma análise detalhada dos dados de LVH de países endêmicos na região das Américas. Foi observado uma redução de 27% dos casos do Brasil (**Figura 4**), refletindo em uma diminuição da incidência, fato também observado na Guatemala, Paraguai, Venezuela. Argentina, Bolívia, Colômbia, Honduras, México e Uruguai tiveram um aumento na taxa de incidência. Mesmo com essa

redução dos casos do Brasil, é importante realizar investigações adicionais pois não é justificada por meios de ações ou intervenções específicas (OPAS, 2020).

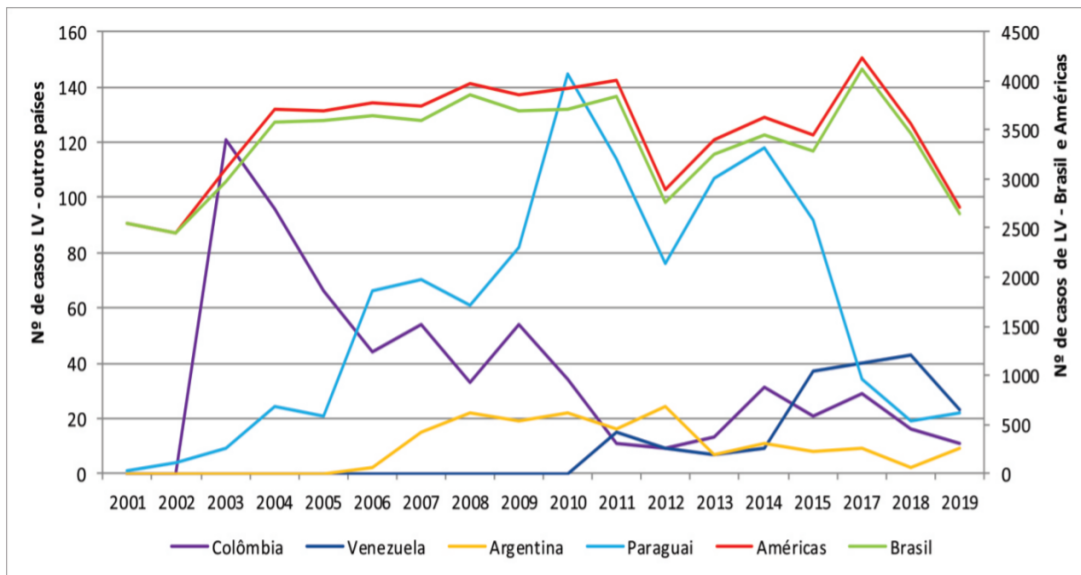


Figura 4. Casos de leishmaniose visceral humana, nos países com o maior número de casos, Região das Américas, 2001-2019.

Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados notificados pelos programas nacionais de leishmanioses/serviços de vigilância.

Em 2019, na região das Américas, o Brasil foi responsável pelo maior número de casos de LVH, onde a doença apresenta notificações em vários municípios: Fortaleza (Ceará), São Luís (Maranhão), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Belo Horizonte (Minas Gerais), Teresina (Piauí), Marabá e Paraupébas (Pará) e Araguaína (Tocantins). Com relação a estratificação de risco, dois municípios foram classificados com transmissão muito intensa (dois municípios do Pará); 21 com transmissão intensa (localizados nos estados de Roraima, Pará, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul); 89 com transmissão alta, 339 municípios com transmissão moderada; também foram registrados municípios de transmissão baixa (**Figura 5**) (BRASIL, 2021; OPAS, 2020; B).

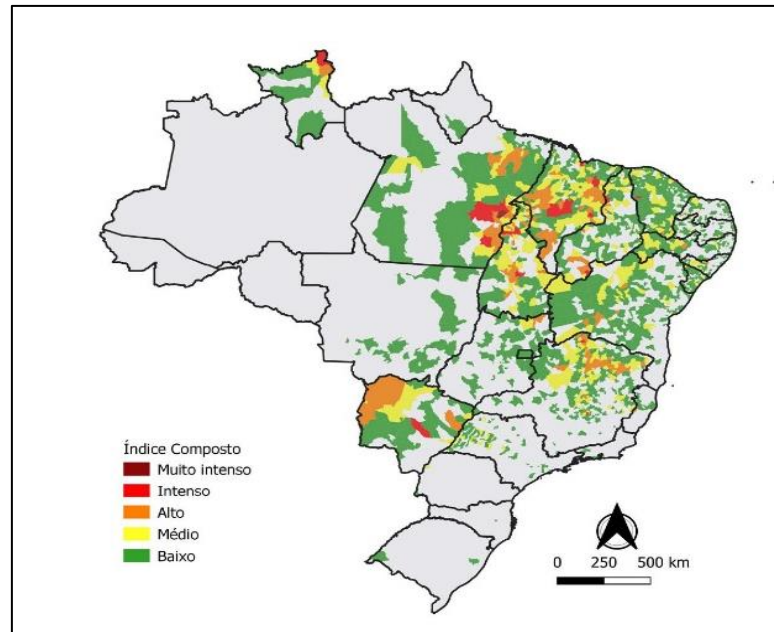


Figura 5. Estratificação de risco da leishmaniose visceral humana por município de infecção. Brasil, 2017 a 2019.

Fonte: Boletim epidemiológico/ Secretaria de vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde, 2021.

A área de abrangência da doença no país está se expandindo, tendo ocorrência em 26 estados nas cinco regiões do país e em 25% dos municípios brasileiros na maior parte dos estados são casos autóctones, ou seja, adquiridos próximo ou no local de residência do indivíduo (ORTIZ; ANVERSA, 2015). Um fator relacionado a essa expansão é a urbanização do vetor de importância epidemiológica nas Américas, *Lutzomyia longipalpis* (BORGES et al., 2017).

No período de 2001 a 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), um total de 47.859 casos novos de LVH, com uma média anual de 3.418,6 caso e uma taxa média de incidência de 1,8 por 100.000 habitantes. A menor taxa foi registrada em 2002 (1,5 / 100.000 habitantes) e a maior em 2011 (2,0 / 100.000 habitantes). Houve um aumento no número de municípios que relataram casos da doença, especialmente nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste brasileiro (FURTADO, 2015; REIS et al., 2017).

Na tabela 1, têm-se os casos confirmados de LVH segundo Região/Estado no período de 2001 a 2018. O Nordeste possui o maior número de casos confirmados ao longo da série histórica. Nessa região, o estado do Maranhão apresenta maiores registros (n= 10.434 casos), seguido do Ceará (n= 8.232 casos) e Bahia (n=6.529 casos). A região com menos registro de casos foi a região Sul, com 118 casos, sendo a maioria notificados entre 2007 e 2018 (n= 98 casos).

Tabela 1. Casos confirmados de leishmaniose visceral humana por Região segundo Unidades Federativas de residência e Ano Notificação, 2001 a 2018, Brasil.

REGIÃO/UF DE RESIDÊNCIA	2001-2006	2007-2018	TOTAL
Região Norte	3270	8531	11801
Rondônia	2	13	15
Amazonas	5	15	20
Roraima	58	204	262
Pará	1970	4395	6365
Amapá	3	5	8
Tocantins	1232	3899	5131
Região Nordeste	12153	23900	36053
Maranhão	3562	6872	10434
Piauí	1667	2639	4306
Ceará	2137	6095	8232
Rio Grande do Norte	502	1101	1603
Paraíba	263	479	742
Pernambuco	769	1386	2155
Alagoas	582	489	1071
Sergipe	240	741	981
Bahia	2431	4098	6529
Região Sudeste	3582	8877	12459
Minas Gerais	2512	6203	8715
Espírito Santo	21	82	103
Rio de Janeiro	22	75	97
São Paulo	1027	2517	3544
Região Sul	20	98	118
Paraná	15	49	64
Santa Catarina	2	13	15
Rio Grande do Sul	3	36	39
Região Centro-Oeste	1493	3622	5115
Mato Grosso do Sul	1189	2421	3610
Mato Grosso	104	465	569
Goiás	164	549	713
Distrito Federal	36	187	223
Ignorado/Exterior	2	27	29

Fonte: SINAN, 2021.

Estudos relatam a origem da espécie *L. (L.) Infantum* no Brasil como sendo uma espécie invasora tendo início no Nordeste, sendo inserida através de cães que vieram com os colonizadores de Portugal e da Espanha. Nas décadas de 1920 a 1980, a LVH foi limitada nas áreas campestres do Nordeste do Brasil, tendo sua distribuição reservada a essa área, após esse período, começou a difundir-se para as áreas urbanas e peri-urbanas nas demais regiões do país (PASQUALI et al., 2019).

No Maranhão, a expansão dessa infecção é registrada desde setembro de 1982, com ascensão, posteriormente, nos municípios do interior do estado (SILVA et al., 1997). Encontra-se entre os estados da federação com maior número de casos. De 1999 a 2005, o estado liderou em número de casos confirmados da doença no Brasil. Até 2009, foram registradas 9.972 notificações, sendo a maioria proveniente dos municípios que integram a Ilha de São Luís: São Luís, São José de Ribamar, Paço do Lumiar e Raposa (FURTADO, 2015).

Já em 1990, as epidemias começaram a ocorrer nas regiões Sudeste e Centro-Oeste em Belo Horizonte, Minas Gerais, Campo Grande, Mato Grosso do Sul e Araçatuba em São Paulo e mais recentemente foi detectado *L. (L.) Infantum* nos estados de Minas Gerais, Goiás, São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro e Espírito Santo (SEVÁ, 2017).

Na região Sul esses casos aconteceram mais recente e são localizados nas cidades que possuem fronteira com Paraguai, Argentina e Uruguai. Essa distribuição pode estar relacionada a construção de ferrovias e imigração de cães infectados de áreas endêmicas (STEINDEL, 2017).

2.4 FATORES DE RISCO

A ocorrência e dinâmica das doenças negligenciadas transmitidas por vetores está diretamente relacionada com fatores biológicos, econômicos, sociodemográficos, ambientais, mudanças climáticas, oferta e efetividade de serviços da saúde, saneamento básico precário, desnutrição, programas de controles e históricos dessas endemias e o crescimento da urbanização de forma irregular (TALBI et al., 2020).

A migração desordenada, tanto do ambiente rural para o urbano quanto de áreas endêmicas para não endêmicas representa um risco para a disseminação da doença e manutenção da transmissão, por isso faz-se necessário um controle rigoroso dessa endemia (BUZANOVSKY, 2020). Esse processo de urbanização está relacionado com vários fatores, com destaque para o desmatamento, migração da população para os grandes centros, resultando em condições precárias de vida, turismo, alterações ambientais, expondo a população a um maior risco de infecção, ocasionando um aumento da morbimortalidade infantil e declínio da capacidade produtiva dos adultos infectados. Todos estes aspectos fazem com que esta doença permaneça em expansão e seja considerada uma das principais patologias negligenciadas que atingem a população humana na atualidade (LUCENA; MEDEIROS, et al., 2018).

2.5 ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

Todos os casos de LVH são de notificação obrigatória no Sistema de Informação de Agravos de Notificação conforme a Portaria nº 1.271 de 06 de junho de 2014, do Ministério da Saúde. Essa ação tem a finalidade de diminuir as taxas da doença, permitir a realização do diagnóstico em tempo oportuno e com isso desenvolver medidas de prevenção e controle (BRASIL, 2014).

Essas ações de controle estão relacionadas a três elementos importantes: o vetor, o reservatório e o homem. Objetivam minimizar os riscos de transmissão, levantamento de informações do vetor e do principal reservatório urbano, o cão, com base no inquérito sorológico e eutanásia dos cães sororreagentes (BRASIL, 2014; ALVES et al., 2018).

As medidas preconizadas pelo Ministério da Saúde para a diminuição da letalidade são direcionadas para realização do diagnóstico precoce, estabelecer um fluxo de referência e contrarreferência, confirmação e tratamento dos casos em tempo hábil.

Para o controle e a diminuição da exposição dos indivíduos ao vetor são essenciais o levantamento entomológico, classificação das áreas em vulnerável não receptiva e vulnerável receptiva e as controlando quimicamente por meio de inseticidas de ação residual para garantir uma proteção coletiva. As equipes de saúde têm um papel importante quanto ao envolvimento da população como uma estratégia de controle através das atividades de educação em saúde visando a ampliação do conhecimento sobre a endemia, o vetor, importância do tratamento. (SOUZA, 2018).

Ações de vigilância em Saúde tem suas atividades pautadas na vigilância ativa dos casos, medidas de prevenção e controle do vetor e do reservatório canino, na dinâmica da doença no contexto ambiental de forma precoce, diagnóstico clínico laboratorial, tratamento eficaz com os melhores medicamentos disponíveis na rede pública. No entanto, é preciso focar nos desafios pertinentes ao não cumprimento dessas medidas, fato que contribui para a manutenção dessa doença (SELVAPANDIYAN et al., 2019).

Os estudos epidemiológicos são importantes, pois controlar essa endemia ainda é um desafio, visto que aumenta o número de pessoas que estão sob o risco de contrair essa infecção, compreendendo também os pacientes acometidos com doenças imunossupressoras crônicas e HIV. É uma doença subnotificada e em determinadas situações de difícil diagnóstico, levando ao aumento do número de casos (LINDOSO et al., 2018).

2.6 GEOPROCESSAMENTO EM SAÚDE

Os sistemas de informação em saúde tornaram-se uma ferramenta extremamente útil na compressão e tomada de decisões em saúde. Os avanços na tecnologia que datam da segunda guerra mundial possibilitaram uma enorme transformação dos procedimentos de mapeamento automatizado. Com a difusão dos computadores, os mapas agora podiam ser gerados de forma barata, mais ágil e melhor qualidade de imagem para análise de fatos geográficos relacionados ou não a área da saúde (CHIARAVALLOTI-NETO, 2017).

Ainda nos anos 1980, houve ampliação da tecnologia de mapeamento por computador. Isso permitiu a associação dos pontos de mapeamento e posterior testagem de modelos de tendência de agrupamentos de doenças em determinado local, além de definir se os padrões de doença estão relacionados com outros aspectos do contexto social, econômico ou ambiental de interesse, orientando planejamentos e intervenções em saúde (SILVA et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2018).

Desde 1990, os Sistemas de Informação Geográfica (SIG) se consolidaram como um conjunto de sistemas computacionais com capacidade de realizar capturas, armazenamentos, análises e exibição de informações na perspectiva espacial (THIBEN et al., 2017). Com o desenvolvimento de novas técnicas geoestatísticas, geoespaciais e modernização do sensoriamento remoto, houve uma ampliação do seu uso no mapeamento de doenças e agravos, com reconhecida melhoria dos processos de cuidados de saúde (FLETCHER-LARTEY; CAPRARELLI, 2016).

Nos últimos anos, métodos estatísticos sofisticados foram incorporados a análise de dados espaciais: autocorrelação espacial global e local. Ao mapear os casos de doenças no tempo-espço, os serviços de saúde podem facilmente identificar a distribuição e/ou propagação da doença na região geográfica de interesse e planejar ações locais de intervenção (FLETCHER-LARTEY; CAPRARELLI, 2016).

Na atualidade, os SIG tornaram-se ferramentas essenciais nos planos de atenção as doenças tropicais. No entanto, a sua utilização nos estudos da dinâmica epidemiológica da LVH ainda é incipiente tendo em vista sua ampla ocorrência nos mais variados territórios (KOLLER et al., 2020).

2.7 ANÁLISES DE SÉRIES TEMPORAIS

Vários modelos estatísticos estão sendo empregados para monitorar doenças infecciosas, descrever seus múltiplos comportamentos, caracterizando a sazonalidade e as áreas prioritárias para alocação de recursos e políticas públicas (DOGNANI et al, 2016). Por meio

de análises de séries temporais, vários estudos estão sendo realizados para prever a tendência de ocorrência de várias doenças/agravos, como por exemplo, tuberculose (AZEEZ et al, 2016), dengue (SIRIYASATIEN et al., 2016); malária (ADEOLA et al., 2017); febre hemorrágica da Crimeia-Congo (ANSARI et al., 2014); leishmaniose cutânea zoonótica (SHARAFI et al., 2017; TOHIDINIK et al., 2018); leishmaniose cutânea (RAHMANIAN et al., 2021).

Essa ferramenta que tem sido bastante utilizada para descrever o padrão temporal das doenças são os modelos de regressão polinomial. Essas técnicas estatísticas analisam a relação entre duas ou mais variáveis. Os modelos podem ser lineares generalizados (regressão linear, regressão de Poisson, log-linear, logística), autorregressivos (AR), modelos que utilizam médias móveis (ARMA) e quando há tendência é utilizado o modelo de Média Móvel Integrada Autorregressiva (ARIMA).

Quando a série histórica é sazonal são utilizados os modelos SARIMA, sendo incorporados a função do tipo seno ou cosseno na variável tempo (LATORRE; CARDOSO, 2001). As séries temporais do tipo sazonais consistem em dados que ocorrem em períodos fixos, com intervalos regulares. A identificação de ondas sinusais no diagrama ACF, determinam a tendência sazonal da doença (SHARAFI et al., 2017).

O modelo SARIMA (ARIMA sazonal multiplicativo) é denominado como uma extensão do modelo ARIMA para séries temporais. É definido por parâmetros: $(p, d, q) (P, D, Q) S$, onde: p é o número de termos autorregressivos (AR), d é o número de vezes que o modelo diferiu, q é o número de termos de média móvel (MA), P é a ordem sazonal de autorregressiva, D é a ordem de diferenciação sazonal, Q é a média móvel da ordem sazonal e S consiste na duração do período sazonal (LI et al, 2020).

Para se obter o melhor modelo as etapas a seguir: fornecer a série para ajustar o modelo, identificar o modelo primário a partir da estimativa dos parâmetros do modelo, determinar e ajustar os parâmetros do modelo e verificar o modelo mais apropriado (TOHIDINIK et al., 2018).

Para identificar o melhor modelo, as séries podem ser divididas em partes chamadas de treino para estimar os valores para os parâmetros e validação, que possui a função de verificar a predição do modelo da melhor forma possível, verificando o menor valor possível do erro absoluto percentual médio (MAPE). Após isso, é possível prever e determinar fatores em doenças (RAHMANIAN et al., 2021).

Os parâmetros dos modelos ARIMA e SARIMA podem ser definidos a partir de diagramas de Função de Autocorrelação (ACF) e Função de Autocorrelação Parcial (PACF). Os melhores modelos podem ser definidos utilizando medidas, tais como: *Akaike Information*

Criteria (AIC), *Bayesian Information Criteria* (BIC) e o *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE). O MAPE indica a porcentagem em que o modelo está errando (SHARAFI et al., 2017).

Na última etapa, para verificar e validar o modelo mais apropriado, pode ser verificado se os modelos escolhidos atendem os pressupostos de resíduos independentes e se são distribuídos de forma idêntica utilizando o teste de Ljung-Box e Box-Pierce, com a distribuição normal e média zero através do teste de Shapiro Wilk e se a variância é constante com o teste de Rank e Turning. O teste de normalidade dos resíduos e a independência são usados para avaliar o modelo. Quando o modelo é ajustado adequadamente, a distribuição será independente e normal (MIOT, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a distribuição espacial e desenvolver um modelo de previsão de ocorrência de LVH para o estado do Maranhão, 2001 a 2018.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os casos de LVH no Maranhão segundo faixa etária e sexo.
- Compreender a distribuição espacial da incidência de LVH, identificando os municípios prioritários para vigilância e controle.
- Determinar a tendência da incidência, geral e por sexo, por meio do método de média móvel integrada autorregressiva sazonal.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO E ÁREA DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico com análise temporal e espacial, realizado através do levantamento dos casos autóctones de LVH no Maranhão. O Maranhão está localizado no extremo noroeste da Região Nordeste do Brasil. Este faz fronteira com três estados brasileiros: Piauí (leste), Tocantins (sul e sudoeste) e Pará (oeste), além do Oceano Atlântico (norte) (**Figura 6**). Possui extensão territorial de 331.937,450 km², e é dividido em 217 municípios. A população estimada de 7.000.229 de habitantes em 2017 (IBGE, 2020).

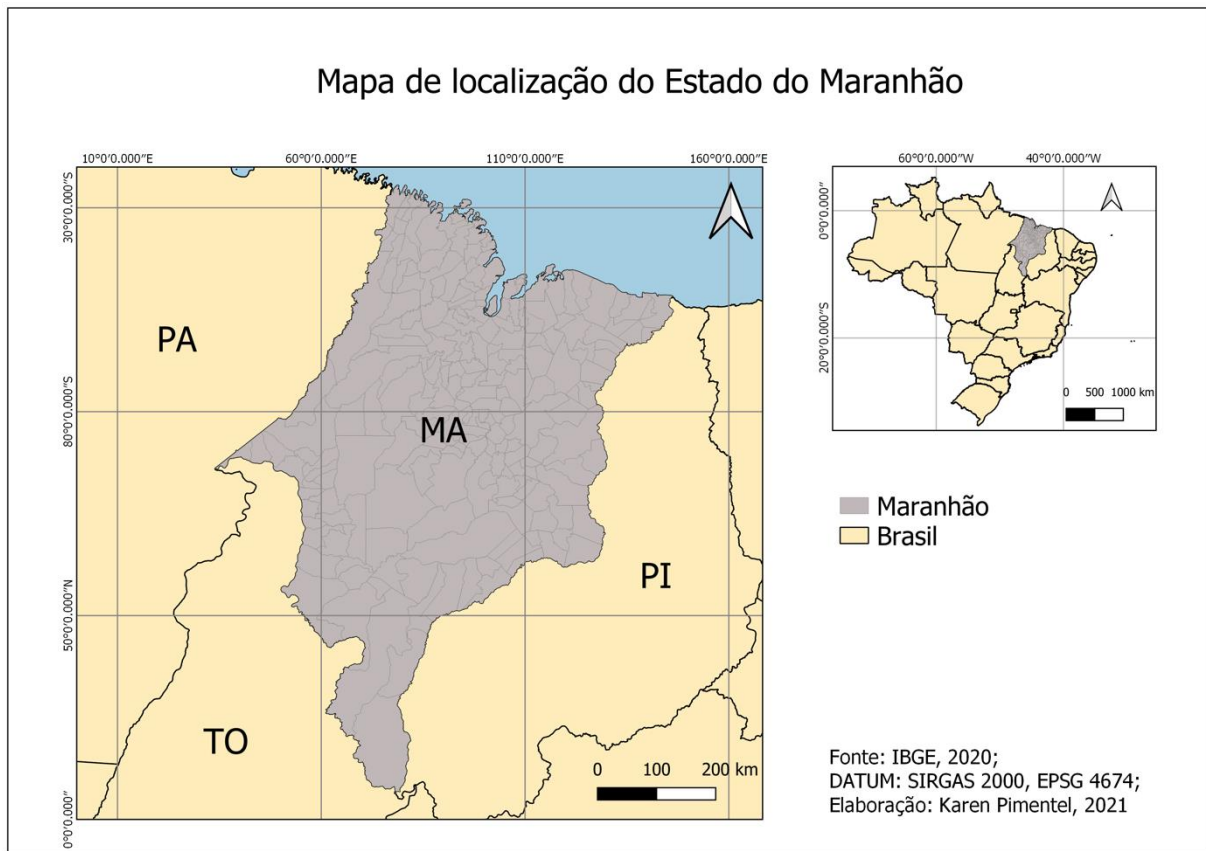


Figura 6. Mapa do Estado do Maranhão, Brasil.

4.2 GERENCIAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram obtidos através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), provenientes das fichas de notificação compulsória, que consistem em um formulário padronizado com informações sociodemográficas e clínicas da LVH (Ficha de notificação e investigação de leishmaniose visceral). Foram incluídos todos os casos novos notificados no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2018, residentes no Maranhão no momento do diagnóstico. Os dados populacionais foram obtidos no Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados dos censos da população do estado (2000 e 2010) e estimativas populacionais para os anos intercensitários.

4.2.1 ANÁLISE TEMPORAL

Para análise da série temporal foram utilizados os dados da incidência de LVH no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2018. A taxa de incidência foi calculada por 100.000 habitantes utilizando o programa *Microsoft Office® Excel 2013* (Washington, USA), a partir das estimativas populacionais anuais geradas pelo IBGE.

Posteriormente, foi calculada a taxa média mensal de incidência com a finalidade de encontrar um modelo matemático que possa se adequar aos dados e prever a incidência geral e por sexo. O modelo SARIMA sazonal $(p, d, q)(P, D, Q)_s$ permite descrever a variabilidade dos processos relacionados ao tempo, linear, estacionário ($d = D = 0$), ou não estacionário e estão escritos da seguinte forma:

$$\Delta(B^s)\Phi(B)(1 - B)^d(1 - B^s)^DT(X_t) = \Psi(B^s)\Theta(B)Z_t$$

onde,

$$\Phi(B) = 1 - \phi_1B - \phi_2B^2 - \dots - \phi_pB^p, \Theta(B) = 1 - \theta_1B - \theta_2B^2 - \dots - \theta_qB^q$$

respectivamente, os polinômios médios autorregressivos e móveis do não-sazonal

$$\Delta(B^s) = 1 - \Phi_1B - \Phi_2B^2 - \dots - \Phi_pB^p \text{ e } \Psi(B^s) = 1 - \Theta_1B - \Theta_2B^2 - \dots - \Theta_qB^q,$$

respectivamente, polinômios autorregressivos e polinômios médias móveis da parte sazonal do período S . T é a transformação para estabilizar, se necessário, a variância (geralmente chamada de transformação Box Cox), enquanto Z_t representa o processo de ruído branco (processo não corrigido, de média zero e variância constante). As letras p e q representam, respectivamente, o número de parâmetros de peças autorregressivas e partes médias móveis, com o período sazonal de comprimento S , e letras P e Q são os números equivalentes desses parâmetros entre os períodos sazonais. As letras d e D , respectivamente, representam graus de simples diferenciação e a diferenciação sazonal necessária para transformar uma série não-estacionária em estacionária (NOBRE et al., 2001, LIN et al., 2015, DABRAL; MURRY et al., 2017).

Ao procurar o melhor modelo, as séries de LVH (geral, masculino e feminino) foram divididas em duas partes (treino e validação), onde a parte do treino foi utilizada a fim de estimar os valores para os parâmetros, e a parte de validação, para verificar se o modelo estava prevendo da melhor forma possível, ou seja, verificar se o MAPE (*mean absolute percentage error*) está o menor possível e, assim, prever o valor da incidência da LVH.

Para definir os modelos foram utilizadas as medidas de AIC (*akaike information criterion*), BIC (*information bayesiano criterion*) e MAPE. Cabe destacar que o MAPE teve maior prioridade para decidir entre os modelos testados, uma vez que, o mesmo, indica a porcentagem em que o modelo está errando. Após a escolha dos modelos, foi verificado se eles atendiam aos pressupostos, de resíduos independentes e distribuídos de forma idêntica (Teste de Ljung-Box e Box-Pierce), com a distribuição normal e média zero (Teste de Shapiro Wilk), e variância constante (Teste de Rank e Turning). Por fim, os modelos validados foram utilizados para prever os valores de incidência mensal para o período de 2019 a 2023. O *software* utilizado nas análises foi o R (versão 4.0.2).

4.2.2 ANÁLISE ESPACIAL

Para a análise espacial, os dados seguiram duas etapas de avaliação. Na primeira, as taxas de incidência para LVH, dos 217 municípios maranhenses, foram calculadas por 100.000 habitantes. Após isso, foi realizado o cálculo da taxa de incidência bruta acumulada através da soma de casos novos de LVH, por triênio, segundo município de infecção e dividido pela média das estimativas populacionais por município, sendo o valor resultante multiplicado por 100 mil. A taxa de incidência bruta acumulada foi agrupada em triênios com o intuito de diminuir flutuações aleatórias da doença. Para isso foi utilizado o programa *Microsoft® Office® Excel* 2013 (Washington, USA).

Na segunda etapa, no sentido de se verificar a existência de autocorrelação global entre os municípios do Maranhão, foram calculados os Índices de Moran Global e o Local Indicators of Spatial Association (LISA) para cada triênio (2001-2003, 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015, 2016-2018) a partir da taxa incidência bruta acumulada, através do software GeoDa (ASU, *GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation*, Arizona, USA, versão 1.14) (**Figura 7**).

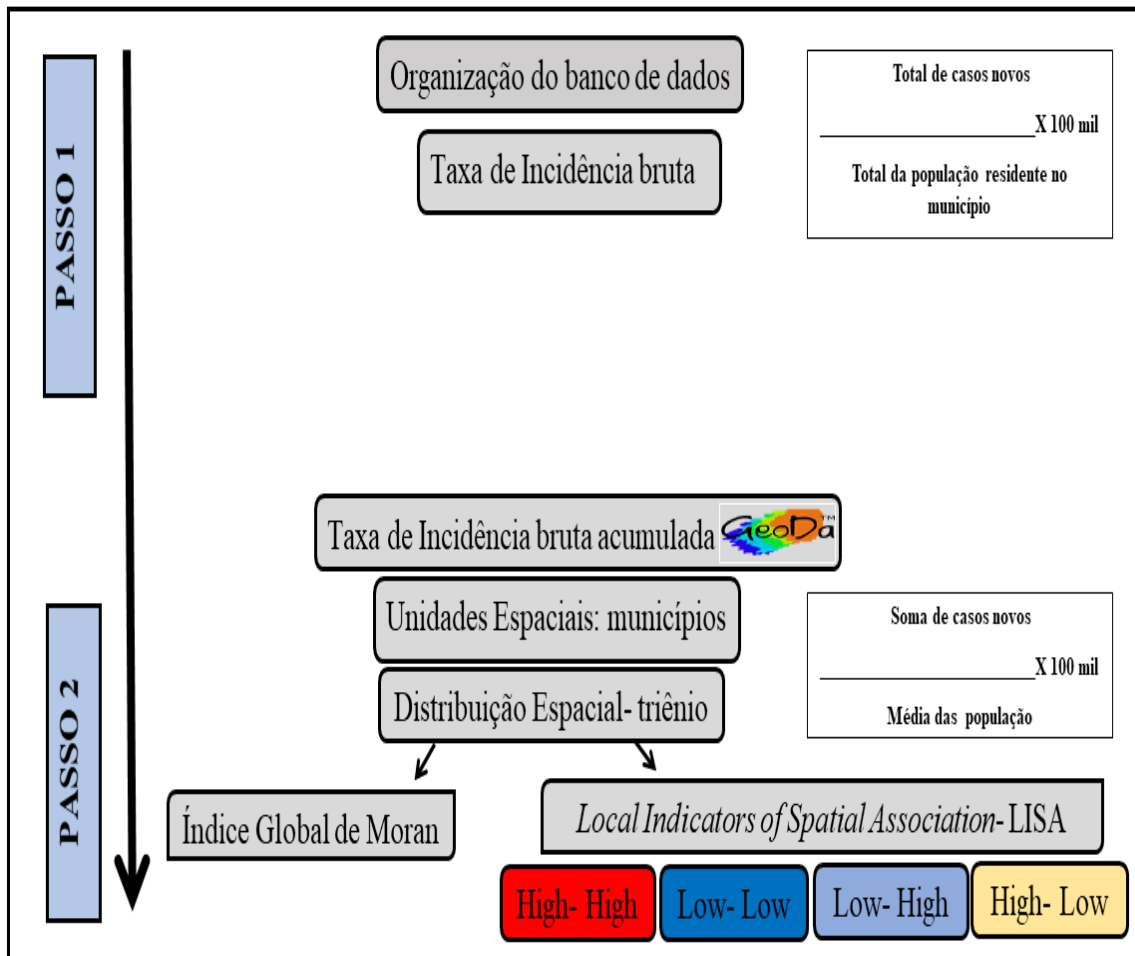


Figura 7. Análise dos dados referente a distribuição espacial dos casos de leishmaniose visceral humana, Maranhão.

Fonte: Elaboração própria, 2020.

O Índice de Moran Global verifica a ocorrência de autocorrelação espacial positiva ou negativa. Para cada triênio da série temporal, este índice analisou padrões espaciais de dados de área sobre as taxas de incidência bruta acumulada, gerando mapas com possíveis locais de autocorrelação espacial positiva (valores entre 0 e + 1) e locais prováveis de autocorrelação espacial negativa (valores entre -1 e 0), além de áreas em que há aleatoriedade espacial (valores próximos ou igual a 0). Para avaliar a significância do índice Global de Moran foram calculados os escores Z e os valores de p . Foi empregado à randomização de Monte Carlo, o número de permutações aleatórias foi fixado em 999. O nível de significância utilizado foi de $p < 0,05$ (FRANCZYK; CHANG, 2009; DARAND; DOSTKAMYAN; REHMANI, 2017).

Para se conhecer os diferentes padrões de análise local em que a dependência espacial foi mais pronunciada, os Indicadores Locais de Associação Espacial – LISA (*Local*

Indicators of Spatial Association) permitiram identificar aglomerados espaciais e municípios prioritários para intensificação da vigilância e controle da LVH (ARRUDA et al., 2019).

Os resultados do LISA são apresentados em quatro quadrantes: área de maior prioridade com unidades adicionadas no quadrante High/High (valores positivos, médias positivas); áreas de menor prioridade com unidades adicionadas no quadrante Low/Low (valores negativos, médias negativas); áreas prioritárias intermediárias com unidades agregadas no quadrante High/Low (valores positivos, médias negativas) e o quadrante Low/High (valores positivos, médias negativas). Áreas High/High e Low/Low representam categorias com áreas de concordância e as duas últimas (High/Low e Low/High) áreas de transição (SUNARSIH et al., 2021).

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo utilizou dados secundários e oficiais, de livre acesso, sem possibilidade de identificação dos participantes. Portanto, seguindo as atribuições definidas na Resolução 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), não sendo necessária a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

No período de 2001 a 2018, foram notificados 10.434 casos de LVH no Maranhão, com uma média de 579 casos ($\pm 130,19$) por ano. O menor e o maior número de registros ocorreram nos anos de 2012, com 342 (3,28%), e em 2017, com 793 (7,60%) casos e taxa de incidência de 5,09 e 11,53 por 100.000 habitantes, respectivamente. A maior taxa de incidência ocorreu em 2003 (13,47/100.000 habitantes) (**Figura 8**). Em relação à faixa etária, houve maior registro no público pediátrico, em menores de 14 anos (65,88%). Cerca de 14,69% dos casos ocorreram em menores de um ano. Houve predominância do sexo masculino, com 6437 casos (61,71%) (**Figura 9**).

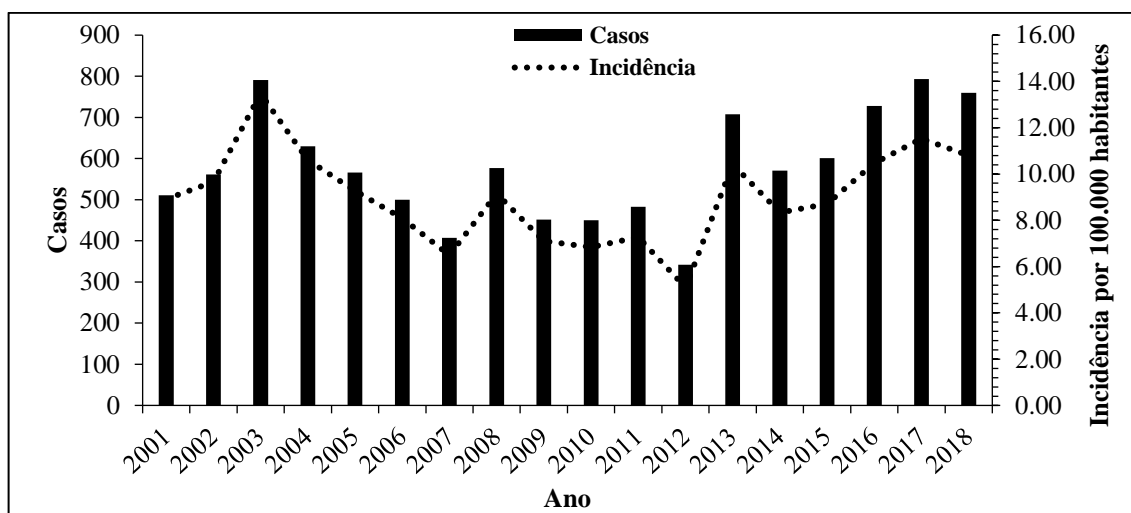


Figura 8. Distribuição temporal dos casos de leishmaniose visceral humana no Maranhão, 2001-2018.

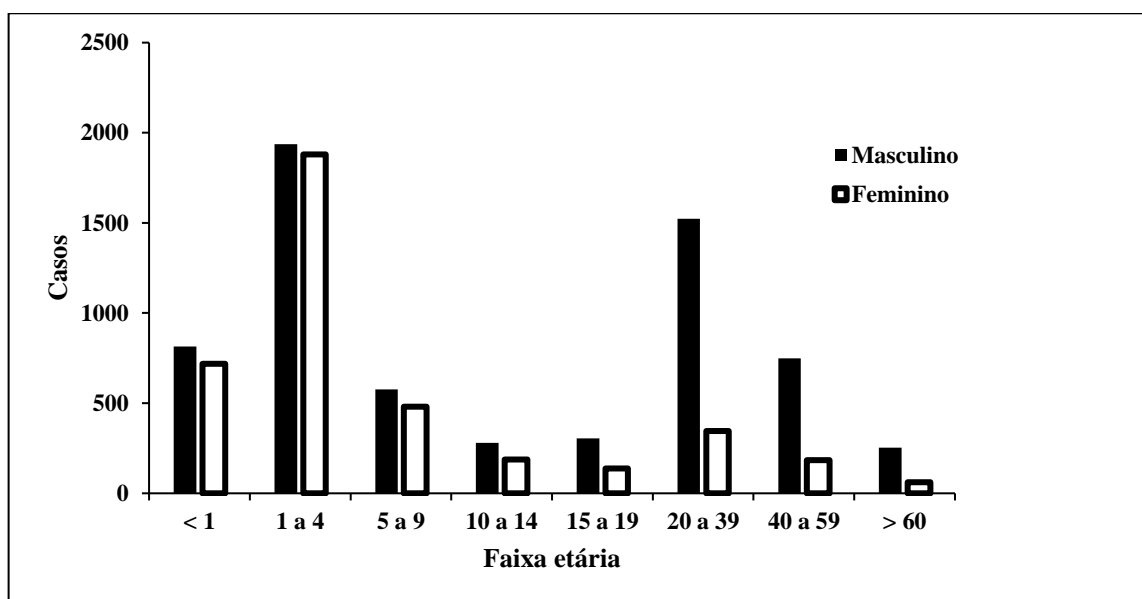


Figura 9. Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana no Maranhão segundo faixa etária e sexo, 2001 a 2018.

5.1 ANÁLISE TEMPORAL

Na **Figura 10**, os gráficos de ACF e PACF descreveram a estrutura de dependência temporal da incidência mensal de LVH. A análise de resíduos dos modelos temporais apresentados se mostrou independente e distribuído de forma idêntica, com a distribuição normal, média zero e variância constante. Os valores do teste de Box- Pierce para incidência geral (0,145; $p= 0,703$), sexo masculino (0,157; $p= 0,692$), sexo feminino (0,264; $p= 0,607$) reforçados pelos resultados do teste Ljung-Box para incidência geral (0,143; $p= 0,705$), sexo masculino (0,155; $p= 0,694$), sexo feminino (0,260; $p= 0,610$) sugerem que as autocorrelações de resíduos apresentam um comportamento de ruído branco (**Tabela 2**)

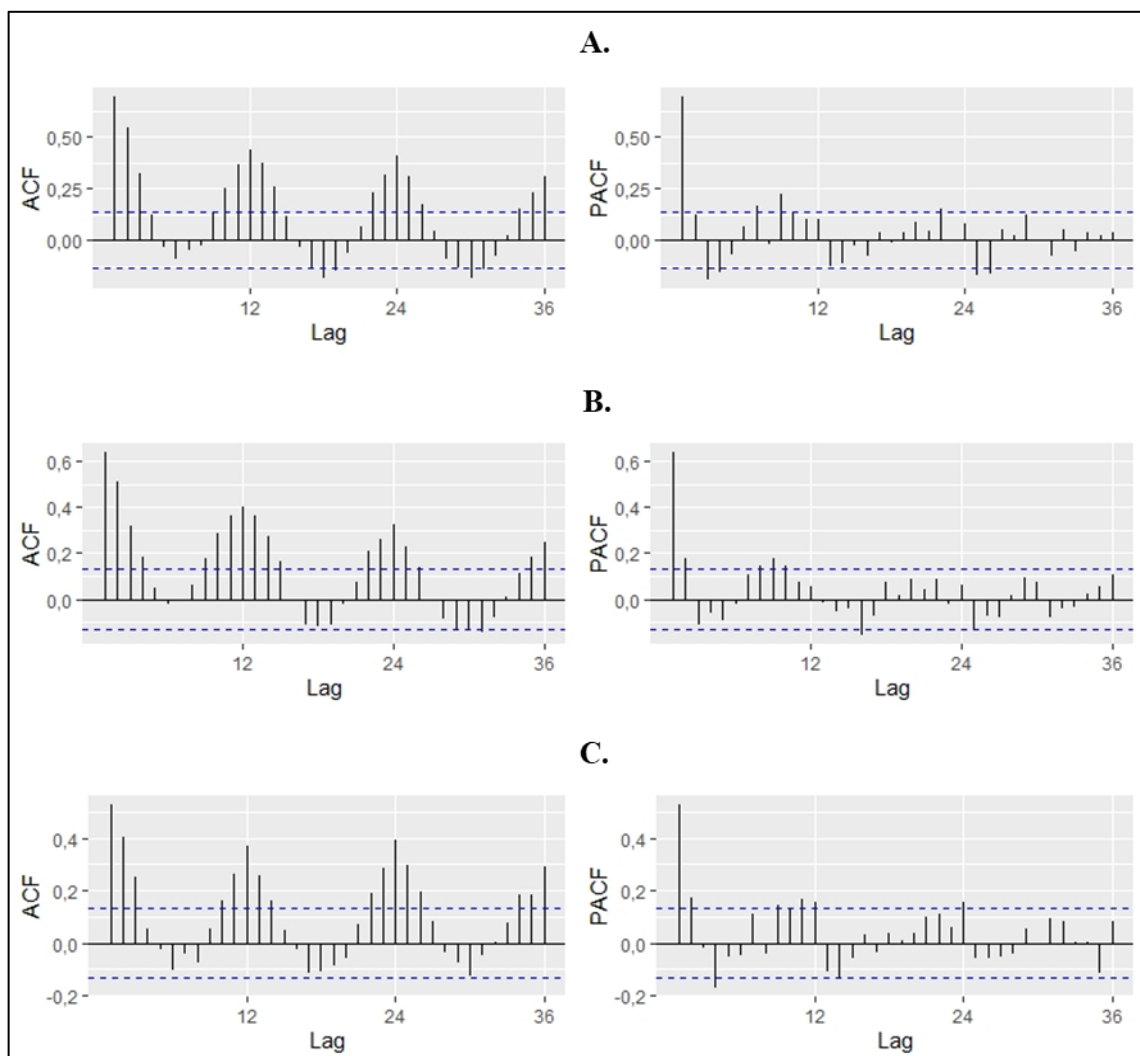


Figura 10- Valores de função de autocorrelação (ACF) e da função de autocorrelação parcial (PACF) para incidência mensal de leishmaniose visceral humana (A), masculino (B) e feminino (C).

Tabela 2. Análise de resíduos dos modelos temporais da incidência geral e por sexo de leishmaniose visceral humana no Maranhão, no período de 2001-2018.

Teste	Incidência geral		Incidência para o sexo masculino		Incidência para o sexo feminino	
	Teste estatístico	<i>p</i> -valor	Teste estatístico	<i>p</i> -valor	Teste estatístico	<i>p</i> -valor
Ljung-Box	0,143	0,705	0,155	0,694	0,260	0,610
Box-Pierce	0,145	0,703	0,157	0,692	0,264	0,607
Shapiro Wilk	0,990	0,122	0,989	0,098	0,987	0,060
Rank teste	0,646	0,518	-0,409	0,683	0,322	0,747
Turning teste	0,054	0,957	1,350	0,177	0,389	0,697

A **Tabela 3** apresenta os valores AIC, BIC e MAPE para diferentes modelos SARIMA. Em relação à incidência geral, o SARIMA (2,0,0) (2,0,0) com AIC -111,141, BIC -91,232 e o MAPE de 9,503, revelou-se o mais adequado. Para incidência por sexo masculino e feminino, os modelos SARIMA (0,1,1) (0,1,1) com AIC 37,756, BIC 47,513, MAPE 16,582 e SARIMA (0,1,1) (2,0,0) com AIC -27,619, BIC -14,366 e MAPE 24,583, foram os que apresentaram melhor ajuste aos dados, respectivamente. Tais modelos foram utilizados para predição da incidência da doença no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2023.

Tabela 3. Medidas de diferentes modelos SARIMA para incidência geral e por sexo da leishmaniose visceral humana no Maranhão, no período de 2001 a 2018.

Série	Modelos	AIC	BIC	MAPE
Geral	(4,0,3) (2,0,0)	90,635	127,135	13,968
	(1,1,1) (2,0,0)	-93,067	-76,501	8,911
	(9,1,0) (1,0,0)	-85,419	-48,974	12,291
	(3,1,0) (0,0,0)	-47,636	-34,384	43,067
	(0,1,1) (0,0,0)	-48,810	-42,183	37,336
	(1,0,1) (2,0,0)	-108,112	-88,204	9,638
	(2,0,0) (2,0,0)	-111,141	-91,232	9,503
	(0,1,3) (0,0,0)	-56,043	-42,790	20,134
Masculino	(2,1,2) (1,0,0)	53,637	73,516	27,433
	(1,1,1) (2,0,0)	48,699	65,265	19,571
	(0,1,1) (0,1,2)	37,084	50,093	17,059
	(0,1,2) (0,1,2)	38,664	54,925	16,751
	(0,1,1) (0,1,1)	37,756	47,513	16,582
	(1,0,1) (2,0,0)	38,731	58,640	22,698
	(2,0,0) (2,0,0)	38,063	57,972	23,579
	(2,1,2) (2,0,0)	42,798	65,990	22,736
Feminino	(2,1,2) (2,0,0)	-57,770	-34,578	41,494
	(1,1,1) (2,0,0)	-60,831	-44,265	23,658
	(2,1,3) (0,0,0)	-9,068	4,184	26,502
	(0,1,4) (0,0,0)	-13,604	-6,978	23,137
	(1,0,1) (2,0,0)	-71,334	-51,425	25,295
	(2,0,0) (2,0,0)	-71,598	-51,689	25,013
(0,1,1) (2,0,0)	-27,619	-14,366	24,583	

A **Figura 11** revela o comportamento das séries temporais para os valores reais e preditos, além de apresentar as previsões para incidência geral e por sexo, segundo o modelo SARIMA, para os próximos 60 meses em relação ao período analisado. De modo geral, para a incidência total foi observada uma tendência decrescente. No entanto, em mulheres, foi verificada uma tendência de aumento na incidência no mesmo período.

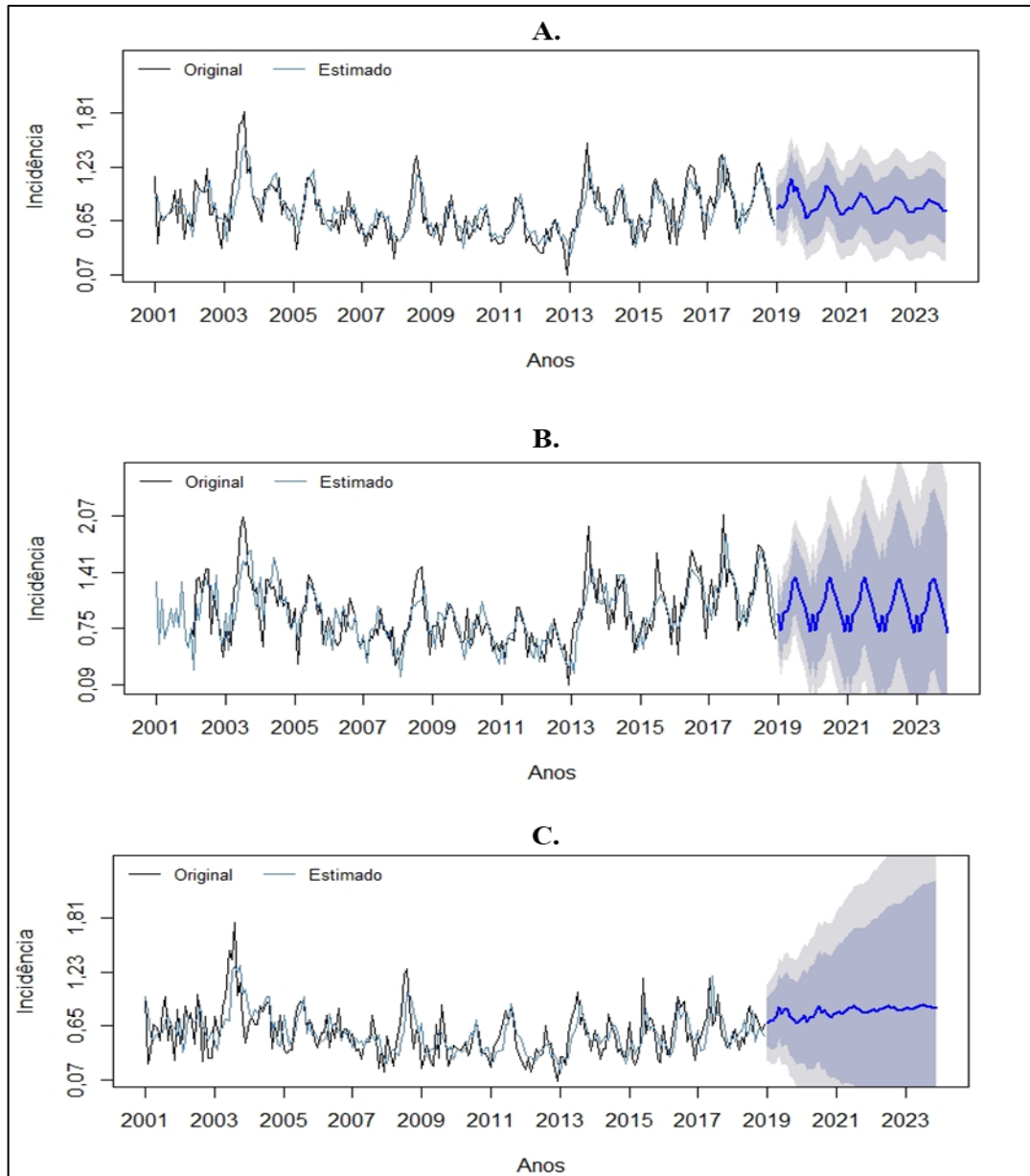


Figura 11. Previsão da incidência de leishmaniose visceral humana (por 100.000 habitantes), segundo modelo SARIMA, Maranhão, Brasil. **A)** Previsão da incidência geral de leishmaniose visceral humana segundo modelo SARIMA (2,0,0) (2,0,0). **B)** Previsão da incidência de leishmaniose visceral humana no sexo masculino segundo modelo SARIMA (0,1,1) (0,1,1). **C)** Previsão da incidência de leishmaniose visceral humana no sexo feminino segundo modelo SARIMA (0,1,1) (2,0,0).

5.2 ANÁLISE ESPACIAL

No período 2001-2018, a incidência média anual foi de 9,00 casos por 100 mil habitantes. Nesse período, a doença foi registrada em 206 dos 217 municípios maranhenses. Nesta série histórica, foi observado que o número de municípios com registros de LVH foi maior em 2018 (n=145) e menor em 2002 (n=57) (**Figura 12**).

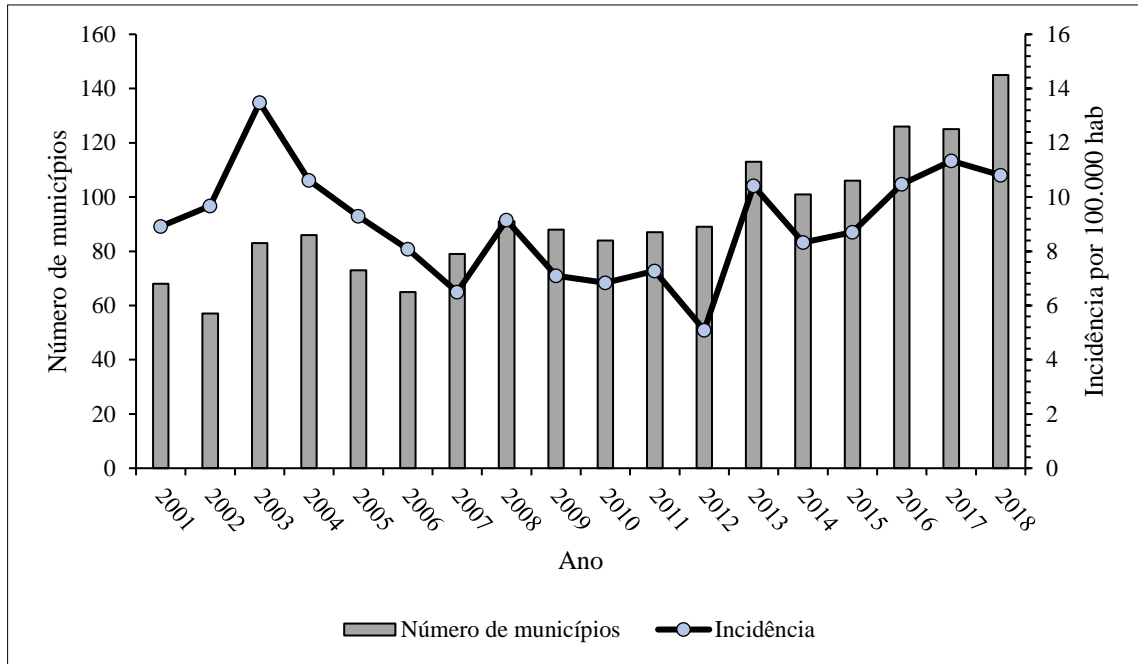


Figura 12. Número de município com notificações de leishmaniose visceral humana e taxas de incidência de leishmaniose visceral humana por 100.000 habitantes, Maranhão, 2001-2018.

No período de 2001 a 2018, a Região de Saúde (RS) de Imperatriz apresentou maior registro de casos (1747 casos), seguido da RS de São Luís (1368 casos) e RS de Caxias (1308 casos). Na avaliação trienal, as Regiões de Açailândia, Barra do Corda e São Luís apresentaram aumento importante de casos (**Tabela 4**).

Tabela 4. Ocorrência de leishmaniose visceral humana no Maranhão segundo Regiões de Saúde, 2001- 2018.

Região de Saúde/ Ano	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2012	2013-2015	2016-2018	Total
Açailândia	18	29	57	58	51	128	341
Bacabal	25	26	36	42	40	69	238
Balsas	36	40	32	39	55	83	285
Barra do Corda	17	42	49	88	115	202	513
Caxias	347	248	181	164	229	139	1308
Chapadinha	69	59	43	53	44	124	392
Codó	67	157	143	157	192	143	859
Imperatriz	639	341	241	195	138	193	1747
Itapecuru	18	14	84	97	71	113	397
Pedreiras	22	62	72	46	61	65	328
Pinheiro	6	4	11	5	21	16	63
Presidente Dutra	39	59	84	46	61	129	418
Rosário	6	8	17	36	105	80	252
Santa Inês	2	2	7	19	132	136	298
São João dos Patos	28	43	97	34	79	156	437
São Luís	153	301	167	105	288	354	1368
Timon	366	253	109	82	154	80	1044
Viana	1	3	2	4	4	8	22
Zé Doca	4	5	4	5	40	63	121
Total	1863	1696	1436	1275	1880	2281	10431

Os resultados da análise de autocorrelação espacial global mostraram que o Índice de Moran Global da incidência de LVH no Maranhão variou de forma significativa (0,242 a 0,377; $p < 0,001$) entre 2001-2018, revelando um padrão não aleatório, indicando que possivelmente houve agrupamento durante o período do estudo, com forte autocorrelação espacial (**Tabela 5**).

Tabela 5. Análise de autocorrelação global da incidência de leishmaniose visceral humana no Maranhão, 2001-2018.

Ano	Índice de Moran Global				
	Média	Desvio Padrão	z-valor	p-valor	
2001-2003	0,291	-0,0047	0,0391	7,5606	0,001
2004-2006	0,377	-0,0052	0,0411	9,2965	0,001
2007-2009	0,242	-0,0032	0,0431	5,6851	0,001
2010-2012	0,293	-0,0028	0,0424	6,9758	0,001
2013-2015	0,316	-0,0039	0,0414	7,7106	0,001
2016-2018	0,358	-0,0027	0,0406	8,888	0,001

Ao longo do período do estudo, municípios foram identificados com *clusters high-high* (alto-alto) e *low-low* (baixo-baixo) que indicam o agrupamento de LVH em um local específico com valores semelhantes. Os *clusters high-high* com o menor número de municípios (oito) compreendeu o primeiro triênio (2001-2003), nos triênios seguintes houve um aumento e estabilização desse quantitativo. *Clusters low-high* (baixo-alto) e *high-low* (alto-baixo) indicam conglomerados espaciais que podem ser pistas para ocorrência incomum da doença (**Tabela 6**).

Tabela 6. Classificação da associação espacial entre os municípios maranhenses de acordo com LISA para leishmaniose visceral humana, entre os anos de 2001 a 2018.

Ano	Municípios com associação espacial			
	Associação espacial positiva ^a		Associação espacial negativa ^b	
	<i>High-High</i>	<i>Low-Low</i>	<i>Low-High</i>	<i>High-Low</i>
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
2001-2003	8(3,69)	39 (17,97)	6 (2,76)	2 (0,92)
2004-2006	21 (9,68)	40 (18,43)	8 (3,69)	1 (0,46)
2007-2009	24 (11,06)	41 (18,89)	10 (4,61)	1 (0,46)
2010-2012	25 (11,52)	36 (16,59)	8 (3,69)	2 (0,92)
2013-2015	16 (7,37)	27 (12,44)	6 (2,76)	1 (0,46)
2016-2018	22 (10,14)	34 (15,67)	6 (2,76)	2 (0,92)

A análise univariada do LISA identificou *clusters* e *outliers* de transmissão da LVH. Os *hotspots* (*high-high*), associação espacial positiva, concentraram-se predominantemente na porção Leste e Oeste do Estado nos seguintes municípios: Caxias, Montes Altos, Aldeias Altas, São João do Sóter, Timon, Coelho Neto, Codó, Buriti Bravo, Capinzal do Norte, Peritoró, Imperatriz.

Houve uma mudança na concentração de regiões *High-High* no período de 2004 a 2009, se expandindo a região metropolitana de São Luís (São José de Ribamar, Paço do Lumiar e Raposa), seguindo um padrão esporádico no triênio de 2010 a 2012 na zona de transição da região Oeste para o Sul maranhense. Observou-se um aumento na concentração de municípios com alta incidência de 2016 a 2018 nas regiões Leste e Centro maranhense em relação aos *hotspot* dos anos anteriores (**Figura 13**).

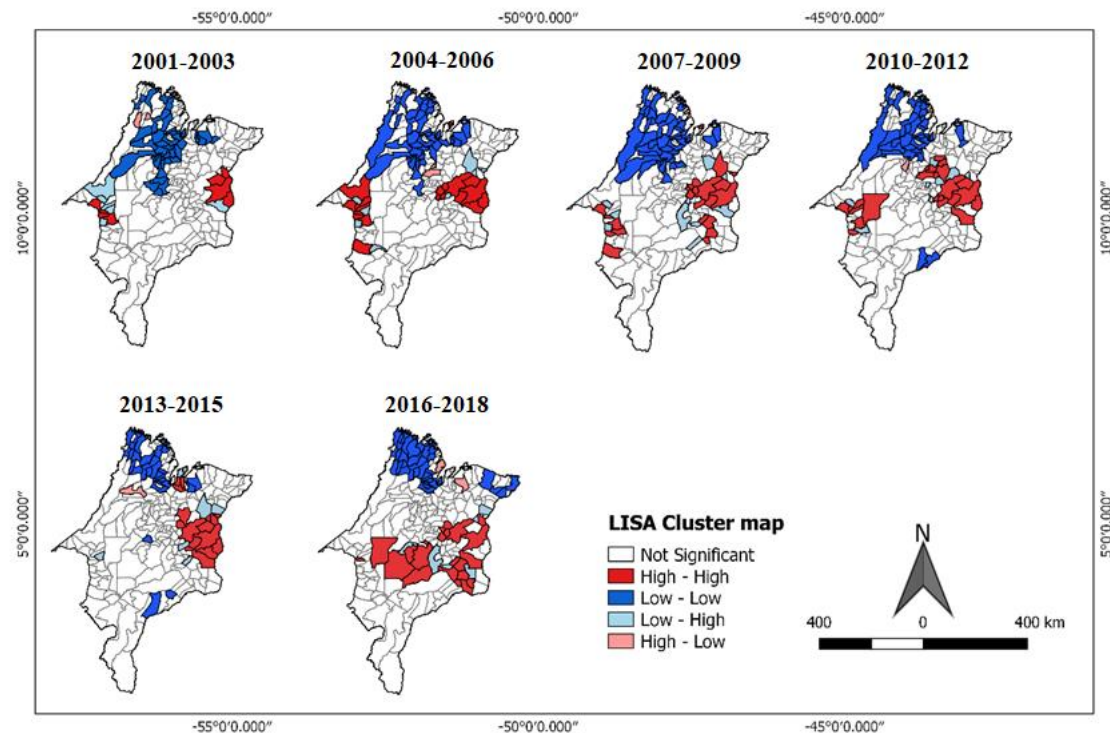


Figura 13. Mapas dos Indicadores Locais de Associação Espacial (LISA) para as taxas de incidência bruta acumulada de leishmaniose visceral humana nos municípios do Estado do Maranhão por triênios, 2001-2018.

6 DISCUSSÃO

6.1 MODELAGEM DE PREVISÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

A LVH é uma doença parasitária comum em várias regiões do mundo. Os modelos SARIMA tem se revelado como uma importante ferramenta no fortalecimento da vigilância epidemiológica desta doença (BHATNAGAR et al., 2012). Nos últimos anos, vários estudos fizeram uso dos modelos matemáticos para a previsão de doenças infecciosas, como tuberculose, caxumba, dengue, malária e, mais recentemente, a pandemia da Covid-19 (EBHUOMA; GEBRESLASIE; MAGUBANE, 2018; MAO et al., 2018; LIU et al., 2020; KOYUNCU et al., 2021).

A originalidade e importância deste trabalho baseiam-se no fato que a ocorrência de focos emergentes da LVH no Maranhão é uma realidade que tem trazido relevantes impactos na saúde pública. Esse estudo é o primeiro que aplica a modelagem SARIMA para a previsão da incidência geral e por sexo para LVH no período de 2019 a 2023, permitindo a análise da sua distribuição sazonal, onde o modelo SARIMA (2,0,0) (2,0,0) foi o que mais se ajustou aos dados da incidência geral. Nesta investigação, os modelos que apresentaram melhor ajuste para refletir a tendência desta doença para a incidência mensal masculina e feminina foram SARIMA (0,1,1) (0,1,1) e (0,1,1) (2,0,0), respectivamente.

O modelo SARIMA possui algumas limitações que diminuem sua popularidade na análise de séries temporais de doenças infecciosas. De modo geral, ele assume que os valores previstos têm relação linear com valores passados, portanto, não sendo adequado para problemas não lineares com maior complexidade (GUO et al., 2019).

Neste estudo foram utilizados dados secundários. Esses estão sujeitos a problemas relacionados à incompletude e/ou duplicação, o que exige avaliação cuidadosa das informações (ROCHA et al., 2020). É importante ressaltar que fatores sociais, econômicos e ambientais podem influenciar na incidência de LVH (VALERO; URIARTE, 2020). Tais fatores não foram considerados nessa análise piloto de série temporal, devido as dimensões geográficas e grande variabilidade climática presente nas diferentes regiões do Maranhão, o que demanda modelos de previsão baseados em inteligência artificial, podendo ser realizado em propostas futuras para entendimento da influência climática na ocorrência da LVH.

Em relação à idade dos casos notificados, houve ocorrência em todas as faixas etárias, no entanto se verificou uma maior prevalência de indivíduos com idade entre 0 e 14 anos (6.870 casos; 65,88%). Crianças com menos de um ano representaram 14,69% dos casos. A prevalência no público pediátrico está relacionada com fatores predominantes em regiões endêmicas como o Nordeste, tais como baixa imunidade, deficiência do estado nutricional,

maior exposição à presença de flebotomíneos no ambiente peri e / ou domiciliar devido à presença de luz e criação de animais domésticos (RODRIGUES et al, 2017; GUERRA et al., 2019; OLIVEIRA et al, 2020). Menezes et al (2016) observaram uma associação significativa entre residir em locais com pelo menos um fator de risco e uma maior vulnerabilidade à ocorrência da doença.

Em relação ao sexo, a doença predominou em indivíduos do sexo masculino. Esse dado está de acordo com o relato também em diferentes localizações geográficas no Brasil, como Alagoas e Rio Grande do Norte (BARBOSA, 2013; ROCHA et al., 2018). Alguns estudos apontam que essa diferença de gênero pode estar relacionada a aspectos comportamentais e sociais específicos de homens e mulheres que influenciam na carga de exposição ao patógeno. O grau de acessibilidade aos serviços parece influenciar nessa disparidade entre sexos (CLOOTS et al., 2020; DAHAL et al., 2021). Os fatores hormonais também podem influenciar em uma maior suscetibilidade a infecções e doenças (REIS et al., 2017).

6.2. ASPECTOS ESPACIAIS DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

A LVH continua sendo um problema de saúde no Brasil (GRAEPP-FONTOURA et al., 2020; OLIVEIRA; MOREIRA, 2021). O estado do Maranhão, Nordeste brasileiro possui uma ocorrência notavelmente alta desta doença, o que evidencia a necessidade de investigar seus padrões de distribuição espacial (FURTADO et al., 2015). Neste estudo, foi utilizado os avanços dos sistemas de informação geográfica para evidenciar a presença de autocorrelação espacial positiva nos triênios correspondentes ao período de 2001 a 2018. O mapa LISA mostrou agrupamentos *high-high* localizado na porção leste no primeiro triênio. Desde 2016, os conglomerados se moveram em direção ao centro maranhense.

A história da epidemia da LVH no Maranhão se dá a partir do registro de casos em bairros de São Luís no início da década de 1980, com o deslocamento de lavradores do Piauí e Ceará em decorrência do período da seca desses Estados. Além disso, houve a implantação do Distrito Industrial e posteriormente, a inserção, nesse complexo, do Consórcio Alumínio do Maranhão (ALUMAR) e o Programa Grande Carajás controlado pela Companhia Vale do Rio Doce (CVRD), o que determinou a migração desordenada das famílias que residiam naquela localidade a ocuparem outras áreas de São Luís, surgindo também outros bairros adjacentes (MENDES et al., 2002). Desde então tem sofrido importante expansão do número de casos e interiorização no Estado, com aumento da letalidade, expondo a necessidade de ações de controle integradas no contexto da atenção em saúde (SILVA et al., 2008).

Nesse trabalho, foi observado um aumento importante na quantidade de municípios com notificação de casos confirmados. Essa expansão reflete as limitações das políticas de saúde no controle da doença no Maranhão, que possui grande área territorial, com marcadas diferenças geográficas, ambientais, econômicas e culturais (NASCIMENTO et al., 2012; SILVA; SCHLICKMANN; ABREU, 2020; OLIVEIRA; SOUSA-PAZ, 2021).

Provavelmente a organização dos serviços de saúde para o diagnóstico, controle e prevenção de casos em localidades sem registros prévios podem não ter ocorrido em tempo suficiente. Um estudo realizado por Costa et al (1995) evidenciou preocupações em controlar o número de casos em decorrência do comprometimento dos serviços de saúde em detectar, controlar e prevenir a doença por deficiência do sistema de vigilância epidemiológica e deterioração dos sistemas de saúde, o que se confirmou com o aumento do número de casos a partir desse momento.

Além disso, a LVH possui uma complexa e diversificada cadeia epidemiológica de transmissão, sendo necessário o entendimento dos fatores condicionantes desta doença em diferentes realidades territoriais (REIS et al., 2017; ALEBIE et al., 2019; ADHAM et al., 2020). A urbanização foi um fator importante para a mudança da epidemiologia da LVH. No Maranhão, a urbanização da LVH aconteceu devido a desfavorável condição socioeconômica da população, que assolava principalmente no final da década de 1990 (COSTA et al., 1995). A seca intensificou o fluxo migratório, aumentando a população Ilha de São Luís e com isso a suscetibilidade a doenças zoonóticas, como a LVH, afetando principalmente as crianças (MENDES et al., 2002).

Dados obtidos no SINAN mostram que, ao longo do período estudado, apenas 5,07% (n=11) dos municípios do Estado não notificaram a doença: Amapá do Maranhão, Bacurituba, Boa Vista do Gurupi, Cachoeira Grande, Central do Maranhão, Luís Domingues, Nova Colinas, Nova Iorque, Peri Mirim, São Joao do Caru e Tasso Fragoso. Um estudo sobre a distribuição da LVH no Maranhão durante período de 2000 a 2009 destacou que as cidades de Caxias, Imperatriz, Presidente Dutra e Chapadinha detinham os maiores índices de casos, evidenciando a considerável expansão da doença (FURTADO et al., 2015).

Este estudo apresenta limitações inerentes a bancos de dados secundários, com destaque para a incompletude e/ou inconsistência dos dados provenientes do SINAN (SILVA-JUNIOR et al., 2016). Como o estudo se baseou somente em casos humanos notificados, não foi possível incluir dados do hábitat do vetor na análise de conglomerados, impossibilitando a determinação e análise da influência ecológica na ocorrência da doença. Além disso, a subnotificação presente, principalmente, em municípios de baixo risco espacial podem não

refletir a real ocorrência da doença nesses locais (NTIRAMPEBA; NEEMA; KAZEMBE, 2017).

A presença de áreas de conglomerados espaciais evidencia a necessidade de fortalecimento de estratégias de prevenção da doença. No Brasil, o controle da LVH enfoca predominantemente no diagnóstico e tratamento oportuno. O levantamento de espécies de vetores e mamíferos reservatórios locais e seus habitats, além de estratégias validadas de estudos geoespaciais se confluem em uma poderosa ferramenta de conhecimento sobre ações e atitudes que possibilitem a potencialização de medidas de proteção individual e coletiva (ARAÚJO, 2017).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação a LVH no Maranhão conclui-se que:

- Foi observado através do geoprocessamento a capilarização da LVH no Maranhão, com áreas de conglomerados que possibilitaram a endemicidade da doença e a identificação dos municípios prioritários onde a intervenção deverá ser mais intensificada.
- O comportamento mensal da doença através de modelagem de séries temporais, como modelo SARIMA proposto, se mostrou adequado para previsão e análise temporal da epidemia de LVH no Maranhão.
- A expansão da LVH pode refletir as limitações das políticas de saúde no controle da doença no Estado, que possui grande área territorial, com marcadas diferenças sociais, econômicas e geográficas.
- A predição da incidência dessa doença possibilita aos gestores de saúde tomar decisões baseadas em evidências, permitindo a identificação precoce de picos epidêmicos futuros, o que reflete no uso racional de recursos.

Além disso, pode-se inferir que a doença persistirá como um importante problema de saúde pública nos próximos anos, reforçando a necessidade de potencialização das medidas de prevenção e controle. Os resultados da pesquisa serão encaminhados para a Secretaria Estadual de Saúde, com o intuito de estimular uma discussão/reavaliação da situação de saúde do Estado em relação a LVH e auxiliar no planejamento e implementação de ações de saúde.

O estado do Maranhão possui uma grande extensão territorial, assim a sazonalidade da LVH pode ser diferente em seus municípios ou áreas geográficas menores. Além disso, os fatores relacionados à riqueza de espécies de flebotomíneos são importantes para esclarecer melhor a expansão da doença, porém estes não foram considerados nesse estudo. No entanto, podem ser realizados em análise futura para melhor esclarecer a dinâmica de ocorrência da dinâmica de LVH no Maranhão.

REFERÊNCIAS

- ADEOLA, A. M. et al. Climatic variables and malaria morbidity in mutale local municipality, South Africa: a 19-year data analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 14, n. 11, p. 1360, 2017.
- ADHAM, D. et al. Spatial autocorrelation and epidemiological survey of visceral leishmaniasis in an endemic area of Azerbaijan region, the northwest of Iran. **PLoS one**, v. 15, n. 8, p. e0236414, 2020.
- AKHOUNDI, M. et al. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of Leishmania parasites and sandflies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004349, 2016.
- ALEBIE, G. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Shebelle Zone of Somali Region, eastern Ethiopia. **Parasites & vectors**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2019.
- ALVES, F. et al. Desenvolvimento recente de tratamentos da leishmaniose visceral: sucessos, armadilhas e perspectivas. **Revisões de microbiologia clínica**, v. 31, n. 4, p. e00048-18, 2018.
- ANSARI, H. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, n. 06, p. 749-757, 2014.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A.. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 565-576, 2015.
- ARAÚJO, D. C. Análise espacial dos casos humanos de leishmaniose visceral. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 2, p. 71-75, 2017.
- ARRUDA, R. M. F. et al. Space-time analysis of the incidence of human visceral leishmaniasis (VL) and prevalence of canine VL in a municipality of southeastern Brazil: identification of priority areas for surveillance and control. **Acta tropica**, v. 197, p. 105052, 2019.
- AUGUSTO DE OLIVEIRA GUERRA, J. et al. Socioenvironmental aspects of the Purus Region-Brazilian Amazon: Why relate them to the occurrence of American Tegumentary Leishmaniasis?. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0211785, 2019.
- AZEEZ, A. et al. Seasonality and trend forecasting of tuberculosis prevalence data in Eastern Cape, South Africa, using a hybrid model. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 8, p. 757, 2016.
- BARBOSA, I. R. Epidemiology of visceral leishmaniasis in the state of Rio Grande do Norte, Brazil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 1, p. 17-21, 2013.
- BORGES, D. A. et al. First Record of Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) on the Trinational Frontier (Brazil–Peru–Bolivia) of South-Western Amazonia. **Journal of medical entomology**, v. 54, n. 5, p. 1425-1429, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Doenças tropicais negligenciadas Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Número Especial. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 705 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BUZANOVSKY, L. P. et al. Major environmental and socioeconomic determinants of cutaneous leishmaniasis in Brazil-a systematic literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

CALDAS, A. D. J. M. et al. Perfil das crianças com leishmaniose visceral que evoluíram para óbito, falha terapêutica e recidiva em hospital de São Luís, Maranhão. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 14, n. 2, 2014.

CAVALCANTE, F. R. A. et al. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, 2020.

CHIARAVALLOTI-NETO, F. O geoprocessamento e saúde pública. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 23, n. 4, p. 01-02, 2017.

CLOOTS, K. et al. Male predominance in reported Visceral Leishmaniasis cases: Nature or nurture? A comparison of population-based with health facility-reported data. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 1, p. e0007995, 2020.

COSTA, J. M. L. et al. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 11, p. 321-324, 1995.

CRUZ, C. S. S. et al. Fatores associados aos casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: uma revisão sistemática. **Parasitology**, p. 1-32, 2021.

DABRAL, P. P.; MURRY, M. Z. Modelling and forecasting of rainfall time series using SARIMA. **Environmental Processes**, v. 4, n. 2, p. 399-419, 2017.

DAHAL, P. et al. Gender disparity in cases enrolled in clinical trials of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009204, 2021.

DARAND, M.; DOSTKAMYAN, M.; REHMANI, M. I. A. Spatial autocorrelation analysis of extreme precipitation in Iran. **Russian Meteorology and Hydrology**, v. 42, n. 6, p. 415-424, 2017.

DOGNANI, R. et al. Epidemiologia descritiva da raiva dos herbívoros notificados no estado do Paraná entre 1977 e 2012. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, p. 1145-1154, 2016.

EBHUOMA, O.; GEBRESLASIE, M.; MAGUBANE, L. A seasonal autoregressive integrated moving average (SARIMA) forecasting model to predict monthly malaria cases in KwaZulu-Natal, South Africa. **South African Medical Journal**, v. 108, n. 7, 2018.

FIGUEIREDO, A. B. F. et al. Uso e cobertura do solo e prevalência de leishmaniose visceral canina em Teresina, Piauí, Brasil: uma abordagem utilizando sensoriamento remoto orbital. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00093516, 2017.

FLETCHER-LARTEY, S. M.; CAPRARELLI, G. Application of GIS technology in public health: successes and challenges. **Parasitology**, v. 143, n. 4, p. 401-415, 2016.

FRANCZYK, J.; CHANG, H. Spatial analysis of water use in Oregon, USA, 1985–2005. **Water Resources Management**, v. 23, n. 4, p. 755-774, 2009.

FURTADO, A. S. et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 3935-3942, 2015.

GRAEPP-FONTOURA, I. et al. Epidemiological aspects and spatial patterns of human visceral leishmaniasis in Brazil. **Parasitology**, v. 147, n. 14, p. 1665-1677, 2020.

GUO, W. et al. Forecasting and predicting intussusception in children younger than 48 months in Suzhou using a seasonal autoregressive integrated moving average model. **BMJ open**, v. 9, n. 1, p. e024712, 2019.

HELD, L.; MEYER, S.; BRACHER, J. Probabilistic forecasting in infectious disease epidemiology: the 13th Armitage lecture. **Statistics in medicine**, v. 36, n. 22, p. 3443-3460, 2017.

HOSSAIN, F. et al. Real-time PCR in detection and quantitation of *Leishmania donovani* for the diagnosis of Visceral Leishmaniasis patients and the monitoring of their response to treatment. **PloS one**, v. 12, n. 9, p. e0185606, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: < <https://censo2010.ibge.gov.br/> > Acesso em setembro de 2020.

KOLLER, D. et al. Geografische Ansätze in der Gesundheitsberichterstattung. **Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz**, p. 1-10, 2020.

KOYUNCU, K. et al. Forecasting COVID-19 impact on RWI/ISL container throughput index by using SARIMA models. **Maritime Policy & Management**, p. 1-13, 2021.

LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, p. 145-152, 2001.

- LI, et al. Predicting the number of visceral leishmaniasis cases in Kashgar, Xinjiang, China using the ARIMA-EGARCH model. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 13, n. 2, p. 81, 2020.
- LIMA, J. T. R. de et al. Serodiagnosis of visceral and cutaneous leishmaniasis in human and canine populations living in Indigenous Reserves in the Brazilian Amazon Region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, p. 61-66, 2017.
- LIN, Y. et al. Application of an autoregressive integrated moving average model for predicting injury mortality in Xiamen, China. **BMJ open**, v. 5, n. 12, p. e008491, 2015.
- LINDOSO, J. A. L. et al. Leishmaniose visceral e coinfeção por HIV: perspectivas atuais. **Hiv / aids (Auckland, NZ)**, v. 10, p. 193, 2018.
- LIU, H. et al. Forecast of the trend in incidence of acute hemorrhagic conjunctivitis in China from 2011–2019 using the Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) and Exponential Smoothing (ETS) models. **Journal of infection and public health**, v. 13, n. 2, p. 287-294, 2020.
- LOPES, G. S. et al. Nível de conhecimento e medidas de prevenção de moradores sobre a Leishmaniose Visceral em área endêmica no Maranhão, Brasil. **Archives of Health Investigation**, v. 8, n. 6, 2019.
- LUCENA, R. V.; MEDEIROS, J. S.. Caracterização epidemiológica da leishmaniose visceral humana no Nordeste brasileiro, entre 2010 e 2017. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 4, 2018.
- LUZ, P. M. et al. Time series analysis of dengue incidence in Rio de Janeiro, Brazil. 2008.
- MACHADO, C. A. L. et al. Spatial analysis and epidemiological profile of visceral leishmaniasis, northeastern Brazil: a cross-sectional study. **Acta Tropica**, p. 105520, 2020.
- MAO, Q. et al. Forecasting the incidence of tuberculosis in China using the seasonal autoregressive integrated moving average (SARIMA) model. **Journal of infection and public health**, v. 11, n. 5, p. 707-712, 2018.
- MARTINS, M. H. M.; SPINK, M. J. P.. A leptospirose humana como doença duplamente negligenciada no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 919-928, 2020.
- MENDES, W. S. et al. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 3, p. 227-231, 2002.
- MENEZES, J. A. et al. Fatores de risco peridomiciliares e conhecimento sobre leishmaniose visceral da população de Formiga, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 362-374, 2016.
- MIOT, H. A. Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais. 2017.

MORAIS, M. H. et al. Visceral leishmaniasis control actions: epidemiological indicators for its effectiveness evaluation in a Brazilian urban area. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00060219, 2020.

NASCIMENTO, J. S. et al. Indicações geográficas: agregação de valor aos produtos brasileiros e maranhenses. **Revista geintec-gestao inovacao e tecnologias**, v. 2, n. 4, p. 353-364, 2012.
NOBRE, Flávio Fonseca et al. Dynamic linear model and SARIMA: a comparison of their forecasting performance in epidemiology. **Statistics in medicine**, v. 20, n. 20, p. 3051-3069, 2001.

OLIVEIRA, A. M. et al. Dispersion of *Lutzomyia longipalpis* and expansion of visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil: identification of associated factors through survival analysis. **Parasites & vectors**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2018.

OLIVEIRA, A. B.; SOUSA-PAZ, D. A.; ARAÚJO, M. R. S. Transportes e Dinâmicas Econômicas no Desenvolvimento do Maranhão. **Geografia (Londrina)**, v. 30, n. 2, p. 91-109, 2021.

OLIVEIRA, L. C.; MOREIRA, N. M. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in Brazil and in international border regions. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e549101220684-e549101220684, 2021.

OLIVEIRA, R. S. et al. Clinical, epidemiological and climatic factors related to the occurrence of cutaneous leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, n. AHEAD, 2020.

OLIVEIRA, R. G. de. Sentidos das Doenças Negligenciadas na agenda da Saúde Global: o lugar de populações e territórios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 2291-2302, 2018.

OMS. Atualização da ficha técnica da leishmaniose em março de 2018, 2018. Disponível em: <http://origin.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/OMS>, Organização Mundial da Saúde. Leishmanioses. **Relatório Epidemiológico das Américas**. 2017. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34112/leishmanias_report_5_en_g.pdf?sequence=5&isAllowed=y

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas**. Núm. 9, dezembro de 2020. Washington, D.C.: OPAS; 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2018. Disponível em: <www.paho.org/leishmaniasis>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE: **Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2019 Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis

ORTIZ, R. C.; ANVERSA, L.. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 97-104, 2015.

- PASQUALI, A. K. S. et al. Dispersion of *Leishmania (Leishmania) infantum* in central-southern Brazil: Evidence from an integrative approach. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 8, p. e0007639, 2019.
- RAHMANIAN, V. et al. Predicting cutaneous leishmaniasis using SARIMA and Markov switching models in Isfahan, Iran: A time-series study. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 14, n. 2, p. 83, 2021.
- RAMPAZZO, R. C. P. et al. A ready-to-use duplex qPCR to detect *Leishmania infantum* DNA in naturally infected dogs. **Veterinary parasitology**, v. 246, p. 100-107, 2017.
- REBÊLO, J. M. M. et al. Detection of *Leishmania amazonensis* and *Leishmania braziliensis* in *Culicoides* (Diptera, Ceratopogonidae) in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in the Brazilian Amazonia. **Journal of Vector Ecology**, v. 41, n. 2, p. 303-308, 2016.
- REBÊLO, J. M. M. et al. The fauna of phlebotomines (Diptera, Psychodidae) in different phytogeographic regions of the state of Maranhão, Brazil. **Revista Brasileira de Entomologia**, v. 54, p. 494-500, 2010.
- REIS, L. L. dos et al. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, p. 638-645, 2017.
- REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 3.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.2010.391p.
- REY, L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. In: **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África**. 2001. p. 856-856.
- ROCHA, M. A. N. et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 4, p. 609-614, 2018.
- ROCHA, M. S. et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2019017, 2020.
- RODRIGUES, A. C. M. et al. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 10, pág. 1119-1124, 2017.
- SANTOS, W. S. et al. Flebotomíneos (Psychodidae: Phlebotominae) de área endêmica para leishmaniose cutânea e visceral no nordeste do estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 10, 2019.
- SELVAPANDIYAN, A. et al. Innovations for the elimination and control of visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 9, p. e0007616, 2019.
- SERVADIO, J. L. et al. Information differences across spatial resolutions and scales for disease surveillance and analysis: The case of Visceral Leishmaniasis in Brazil. **PloS one**, v. 15, n. 7, p. e0235920, 2020.

- SEVÁ, A. P. et al. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 2, p. e0005353, 2017.
- SHARAFI, M. et al. Forecasting the number of zoonotic cutaneous leishmaniasis cases in south of Fars province, Iran using seasonal ARIMA time series method. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 1, p. 79-86, 2017.
- SILVA, A. R.; SCHLICKMANN, P. H.; ABREU, D. C. OS ASPECTOS SOCIOAMBIENTAIS NO ESTADO DO MARANHÃO EM TEMPOS DE PANDEMIA. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 16, p. 419-430, 2020.
- SILVA, A.R. et al. Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, p. 359-368, 1997.
- SILVA, A. R. da et al. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 358-364, 2008.
- SILVA, C. L. M. et al. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, p. 439-449, 2017.
- SILVA, M. C. Sistemas de informações geográficas na identificação de doenças e epidemias. **Tekhne e Logos**, v. 8, n. 4, p. 94-106, 2017.
- SIRIYASATIEN, P. et al. Analysis of significant factors for dengue fever incidence prediction. **BMC bioinformatics**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2016.
- SOUZA, G.; DE LIMA, G. H. M. A. Eutanásia canina como medida profilática para o controle da leishmaniose humana: uma abordagem bioética. **Evidência**, v. 18, n. 1, p. 21-40, 2018.
- SRIVASTAVA, P. et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 1, p. 1-6, 2011.
- STEINDEL M. SC tem o primeiro caso de portal leishmaniose visceral humano RSC (comunicação online), 2017. Disponível em: <https://www.rscportal.com.br/artigo/sc-tem-primeiro-caso-de-leishmaniose-visceral-humana>.
- SUN, W. et al. Forecast of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome and Meteorological Factors of Three Cities in Liaoning Province, China, 2005–2019. **Front. Environ. Sci**, v. 9, p. 707960, 2021.
- SUNARSIH, E. et al. Spatial Pattern Analysis of Malaria Cases in Muara Enim Regency using Moran Index and Local Indicator Spatial Autocorrelation. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. E, p. 695-701, 2021.
- TALBI, F. Z. et al. Thematic Maps of the Impact of Urbanization and Socioeconomic Factors on the Distribution of the Incidence of Cutaneous Leishmaniasis Cases in Sefrou Province,

Central North of Morocco (2007–2011). **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2020, 2020.

TEIXEIRA, L. O. et al. Temporal trend and spatial distribution of congenital syphilis in the state of Rio Grande do Sul between 2001 and 2012. **Ciencia & saude coletiva**, v. 23, n. 8, 2018.

THIBEN, M. et al. Qual é o potencial dos sistemas de informações geográficas para o monitoramento da saúde de toda a população na Alemanha? *Diário da Saúde - Pesquisa em Saúde - Proteção à Saúde*, v. 60, nº 12, pág. 1440-1452, 2017.

TOHIDINIK, H. R. et al. Previsão de leishmaniose cutânea zoonótica usando fatores meteorológicos na província de Fars Oriental, Irã: uma análise do sarima. **Medicina Tropical e Saúde Internacional**, v. 23, n. 8, pág. 860-869, 2018.

VALERO, N. N. H.; URIARTE, M. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. **Parasitology research**, v. 119, n. 2, p. 365-384, 2020.

VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 1, p. 79-99, 2019.

VIANA, G. M. C. et al. Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, p. 613-620, 2017.

VIEIRA, P. D. et al. Nutritional profile of women assisted by the program of Family Health Strategy in Maranhão State, Brazil. **Journal of Human Growth and Development**, v. 30, n. 1, p. 24-31, 2020.

APÊNDICE A- Artigo aceito na Brazilian Journal of Biology
Impact Factor JCR 1.266
Qualis Capes: B1/ Interdisciplinar

Prediction of visceral leishmaniasis incidence using the Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average model (SARIMA) in the state of Maranhão, Brazil

K. B. A. Pimentel^a, R. S. Oliveira^b, C. F. Aragão^c, J. A. Júnior^a, M. E. S. Moura^b, A. S. Guimarães-e-Silva^b, V. C. S. Pinheiro^b, E. G. R. Gonçalves^a and A. R. Silva^{a}*

^a Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Programa de Pós-Graduação Strictu Sensu em Saúde e Ambiente, São Luís, MA, Brasil

^b Universidade Estadual do Maranhão – UEMA, Campus Caxias, Programa de Pós-Graduação Strictu Sensu em Biodiversidade, Ambiente e Saúde, Caxias, MA, Brasil

^c Instituto Evandro Chagas – IEC, Programa de Pós-Graduação Strictu Sensu em Virologia, Ananideua, PA, Brasil

*e-mail: credip@ufma.br

(With 3 figures)

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is an infectious disease predominant in countries located in the tropics. The prediction of occurrence of infectious diseases through epidemiologic modeling has revealed to be an important tool in the understanding of its occurrence dynamic. The objective of this study was to develop a forecasting model for the incidence of VL in Maranhão using the Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average model (SARIMA). We collected monthly data regarding VL cases from the National Disease Notification System (SINAN) corresponding to the period between 2001 and 2018. The Box-Jenkins method was applied in order to adjust a SARIMA prediction model for VL general incidence and by sex (male or female) for the period between January 2019 and December 2013. For 216 months of this time series, 10,434 cases of VL were notified in Maranhão, with an average of 579 cases per year. With regard to age range, there was a higher incidence among the pediatric public (0 to 14 years of age). There was a predominance in male cases, 6437 (61.71%). The Box-Pierce test figures for overall, male and female genders supported by the results of the Ljung-Box test suggest that the autocorrelations of residual values act as white noise. Regarding monthly occurrences in general and by gender, the SARIMA models (2,0,0) (2,0,0), (0,1,1) (0,1,1) and (0,1,1) (2, 0, 0) were the ones that mostly adjusted to the data respectively. The model SARIMA has proven to be an adequate tool for predicting and analyzing the trends in VL incidence in Maranhão. The time variation determination and its prediction are decisive in providing guidance in health measure intervention.

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Time Series Studies; Prediction Models.

**Previsão da incidência da leishmaniose visceral usando o modelo de média móvel
integrado autorregressivo sazonal (SARIMA) no Maranhão, Brasil**

Resumo

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença de natureza infecciosa, predominante em países de zonas tropicais. A predição de ocorrência de doenças infecciosas através da modelagem epidemiológica tem se revelado uma importante ferramenta no entendimento de sua dinâmica de ocorrência. O objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo de previsão da incidência da LV no Maranhão usando o modelo de Média Móvel Integrada Autocorrelacionada Sazonal (SARIMA). Foram coletados os dados mensais de casos de LV através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) correspondentes ao período de 2001 a 2018. O método de Box-Jenkins foi aplicado para ajustar um modelo de predição SARIMA para incidência geral e por sexo (masculino e feminino) de LV para o período de janeiro de 2019 a dezembro de 2023. Durante o período de 216 meses dessa série temporal, foram registrados 10.434 casos de LV no Maranhão, com uma média de 579 casos por ano. Em relação à faixa etária, houve maior registro no público pediátrico (0 a 14 anos). Houve predominância do sexo masculino, com 6437 casos (61,71%). Os valores do teste de Box-Pierce para incidência geral, sexo masculino e feminino reforçados pelos resultados do teste Ljung-Box sugerem que as autocorrelações de resíduos apresentam um comportamento de ruído branco. Para incidência mensal geral e por sexo masculino e feminino, os modelos SARIMA (2,0,0) (2,0,0), (0,1,1) (0,1,1) e (0,1,1) (2, 0, 0) foram os que mais se ajustaram aos dados, respectivamente. O modelo SARIMA se mostrou uma ferramenta adequada de previsão e análise da tendência de incidência da LV no Maranhão. A determinação da variação temporal e sua predição são determinantes no norteamo de medidas de intervenção em saúde.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; Estudos de Séries Temporais; Modelos de Predição.

1. Introduction

Visceral Leishmaniasis (VL) is a neglected disease, infectious by nature, predominant in tropical countries, caused by obligate intracellular protozoa of the genus *Leishmania*, and the family Trypanosomatidae (McCall LI et al., 2013, Bispo et al., 2020).

In Brazil, the geographical limits of the area this disease covers have suffered a significant expansion from the rural area into the urban centers in the last decades (Cavalcante et al., 2020). Urban development is an important factor that helped VL expansion. However, other risk factors discovered contribute to the occurrence of this disease (Freire et al., 2019): malnutrition (Lima et al., 2018), uneven income distribution (Nunes et al., 2019), inadequate sewage disposal, among others (Sevá et al., 2017).

The occurrence prediction of infectious diseases through epidemiological modeling has proven to be an important tool in understanding its occurrence dynamic. This directed approach guarantees an efficient manner in which to distribute and allocate resources by exploring VL's occurrence dynamic (Nightingale et al., 2020).

Visceral Leishmaniasis has been reported in all regions of Brazil. In the last years, there has been confirmation of an increase in the number of cities that report cases in the South and Southeast. Nevertheless, the Northeast stands out as the region with the largest number of registered cases, particularly in Bahia, Ceará, Piauí and Maranhão States (Costa et al., 2020, Machado et al., 2020).

The reports of VL in Maranhão date back to 1982 in São Luís Island (Silva et al., 2008). Later surveys revealed the expansion from there into other cities mainly due to urban development, great migratory flow and tax incentives for industrial district implementation (Mendes et al., 2002).

Epidemiologic data show that Maranhão has one of the biggest areas of VL incidence in Brazil (Furtado et al., 2015). Therefore, there is agreement that investigating mechanisms

capable of predicting the incidence of VL in this State is an opportunity. The objective of this study was to develop a VL incidence prediction model using data between January 2001 and December 2018 in order to provide financial support for preventive and control measures against this disease, based on management and hinged on evidence.

2. Material and Methods

2.1. Study area

Maranhão State is located in the extreme northeastern area of the Northeast Region in Brazil, it borders three other states: Piauí (to the east), Tocantins (to the south and southwest) and Pará (to the west), in addition to the Atlantic Ocean (to the north). Its territory is 331,937.450 km² and it is divided into 217 cities. In 2018, the estimated number of inhabitants was 7,035,055 (Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, 2010).

2.2. Study design and sources of information

This is a descriptive environmental study focused on temporal data obtained from the Brazilian National Disease Notification System (SINAN). The population data was collected from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), based on information in the state's census (2000 and 2010) and population estimates for the intercensal years (from 2001 to 2018).

2.3. Data analysis

For the time-series analysis, we used data corresponding to the incidence of VL between January 2001 and December 2018. The rate of occurrence was calculated by 100,000 inhabitants using *Microsoft Office® Excel 2013* (Washington, USA), based on the annual population estimates produced by the IBGE.

Afterwards, the monthly average incidence rate was calculated in order to find a mathematical model that could adjust to the data and predict the general incidence and incidence by gender. The seasonal SARIMA model $(p, d, q)(P, D, Q)_s$ allows a description of the variability of the processes related to time, linear, stationary ($d = D = 0$), or non-stationary written in the following form:

$$\Delta(B^S)\Phi(B)(1 - B)^d(1 - B^S)^D T(X_t) = \Psi(B^S)\Theta(B)Z_t$$

where,

$$\Phi(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p, \Theta(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q$$

respectively, the mean autoregressive and mobile polynomials of the non-seasonal

$$\Delta(B^S) = 1 - \Phi_1 B - \Phi_2 B^2 - \dots - \Phi_p B^p \text{ e } \Psi(B^S) = 1 - \Theta_1 B - \Theta_2 B^2 - \dots - \Theta_Q B^Q,$$

respectively, autoregressive polynomials and moving average polynomials of the seasonal part of the S. T period is the transformation to stabilize, if needed, the variance (generally called Box Cox transformation), while Z_t represents the process of white noise (uncorrected process, zero mean and constant variance). The letters p and q represent, respectively, the number of parameters of autoregressive pieces and moving average parts, with seasonal period S. The letters P and Q are the equivalent numbers to these parameters between seasonal periods. Letters d and D , respectively, represent degrees of simple differentiation and the seasonal differentiation needed to transform a non-stationary series into a stationary one (Nobre et al., 2001, Lin Y et al., 2015, Dabral and Murry et al., 2017).

While investigating the best model, the VL series (general, male and female) were divided into two parts (practice and validation). The practice part was intended to estimate values for the parameters, and the validation part to verify if the model was excelling at making predictions, in other words, to verify whether the MAPE (mean absolute percentage error) was at its lowest possible and, thus, be able to forecast the value for VL incidence.

In order to define the models, we used AIC (Akaike information criterion) measures, BIC (Bayesian information criterion) and MAPE. It is worth highlighting that MAPE had the biggest priority in deciding among the models tested, once it indicates the percentage in which the model is producing errors. After the models were chosen, we checked whether they met the assumptions of independent residues and were distributed in an identical manner (Ljung-Box and Box-Pierce Tests), with normal distribution and average zero (Shapiro Wilk Test), and constant variance (Rank e Turning Test). Finally, the validated models were used to predict the values for the monthly incidence for the period between 2019 and 2023. The software used in the analysis was the R (version 4.0.2).

2.4. Ethical aspects

This study involved free, public, secondary data, without mention to the names of individuals in the cases, ethically respecting what was established in the National Health Council Resolution # 510, dated April 7, 2016, therefore not requiring the approval of the Ethics in Research Committee.

3. Results

During the period between 2001 and 2018, 10,431 cases of VL were reported in Maranhão, with an average of 579 cases per year. The smallest and largest numbers registered occurred in the years 2012, with 342 (3.28%), and in 2017, with 793 (7.60%) cases, respectively. The highest rate of incidence happened in 2003 (13.47/100,000 inhabitants). Regarding age range, there was a higher rate among the pediatric public (0 - 14 years of age). There was predominance among the male gender, with 6437 cases (61.71%) (Figure 1).

In Figure 2, the ACF and PACF graphs describe the time dependence structure of VL monthly incidence. We found that the analysis of the time models' residue was exhibited independently and spread out in an identical manner, with normal distribution, mean zero and

constant variance. The Box- Pierce test values for general incidence (0.145; $p= 0.703$), male (0.157; $p= 0.692$), female (0.264; $p= 0.607$) supported by the Ljung-Box test for general incidence (0.143; $p= 0.705$), male (0.155; $p= 0.694$), female (0.260; $p= 0.610$) suggest that the autocorrelation of residuals act as white noise (Table 1)

In Table 2, shows values AIC, BIC and MAPE for different SARIMA models. Regarding general incidence, (2,0,0) (2,0,0) with AIC -111,141, BIC -91,232 and MAPE of 9,503, turned out to be the most adequate. For the incidence by gender male and female, the models SARIMA (0,1,1) (0,1,1) with AIC 37,756, BIC 47,513, MAPE 16,582 and SARIMA (0,1,1) (2,0,0) with AIC -27,619, BIC -14,366 and MAPE 24,583, were the ones that had the best adjustment to the data, respectively. Such models were used for predicting the occurrence of the disease during the period between January 2019 and December 2023.

In Figure 3, exhibits the behavior of the time series for the real and predicted values. In addition, it shows predictions for general incidence and incidence by gender, according the SARIMA model, for the next 60 months compared to the period analyzed. Altogether, there was a decreasing trend observed for the total incidence. However, for the incidence in women, an increasing trend was verified for the same period.

4. Discussion

Visceral Leishmaniasis is a parasitic disease, usual in many regions of the world. The SARIMA models have proven to be an important tool in strengthening epidemiologic surveillance of this illness (Bhatnagar et al., 2012). In the last years, many studies have used these mathematical models to make predictions about infectious diseases like tuberculosis, mumps, dengue, malaria and, most recently, Covid-19 (Ebhuoma et al., 2018, Mao et al., 2018, Liu et al., 2020, Koyuncu et al., 2021).

This work is original and important because the occurrence of emerging VL outbreaks in Maranhão is a reality that has brought a significant impact upon public health. This study is the first to apply the SARIMA modeling to forecast the general incidence and incidence by gender from 2019 to 2023. This allowed for the analysis of seasonal distribution, where the SARIMA model (2,0,0) (2,0,0) was the one to adjust the best to the general incidence. In this investigation, the models that presented the best adjustment to reflect the trend for monthly incidence of this disease and incidence in males and females were SARIMA (0,1,1) (0,1,1) and (0,1,1) (2,0,0), respectively.

The SARIMA model has some limitations that make it unpopular when it comes to time-series analysis of infectious diseases. In general, it assumes that the predicted values have a linear correlation to past values, therefore inadequate for non-linear problems of greater complexity (Guo et al., 2019). Moreover, we used secondary data in this study, subject to problems related to incomplete or duplicated data, which demands careful evaluation of the information (Rocha and Pinheiro, 2020). It is important to point out that social, economic, and environmental factors can influence the incidence of VL (Valero and Uriarte, 2020). Nevertheless, these factors were not taken into account in this pilot analysis of temporal series.

Concerning the age of the notified cases, there was incidence in all ages, although we observed a prevailing incidence in individuals aged between 0 and 14 years old (6,870 cases; 65.88%). Children younger than 1 year of age represented 14.69% of the cases. The predominance in the pediatric public is related to the endemic area, namely the Northeast Region of Brazil, where individuals have low immunity, nutritional deficiency, greater exposure to the presence of sandflies in surroundings and / or home due to the presence of sunlight and pets (Rodrigues et al., 2017, Guerra et al., 2019, Oliveira et al., 2021). Menezes et al (2016), observed a significant association between living in environments with at least one risk factor and a greater vulnerability to the occurrence of the disease.

In terms of occurrence by gender, the illness was predominant in individuals of the male sex. This information agrees with reports in different states in northeastern Brazil, as Alagoas and Rio Grande do Norte (Barbosa, 2013, Rocha et al., 2018). Some studies suggest that this difference in gender could be associated to behavioral and social aspects of women and men's lives, which influence the degree of exposure to the pathogen. The extent to which there is access to public services seems to influence this disparity between genders (Cloots et al., 2020, Dahal et al., 2021). Hormonal factors can also contribute to a greater susceptibility to infections and diseases (Reis et al., 2017).

The proposed SARIMA model has proven to be adequate in predicting and analyzing the time aspects of VL in Maranhão, revealing that this disease will persist as a grave public health problem in the next years, which reinforces the need for preventive measures and control. Furthermore, the prediction of this disease's incidence enables health authorities to make decisions based on evidence, which allows the identification of epidemic peaks in the future.

Acknowledgments

The authors thank the *Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde do Estado do Maranhão*. KBAP thanks the *Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão* for master's degree scholarship.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interests.

References

- BARBOSA, I.R., 2013. Epidemiology of visceral leishmaniasis in the state of Rio Grande do Norte, Brazil. *Rev. epidemiol. controle infecç.*, vol. 3, n. 1, pp: 17-21. <https://doi.org/10.17058/reci.v3i1.3148>.
- BHATNAGAR, S., LAL, V., GUPTA, S.D., GUPTA, O.P., 2012. Forecasting incidence of dengue in Rajasthan, using time series analyses. *Indian J Public Health*, vol. 56, n. 4, pp. 281-5. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.106415>. PMID: 23354138.
- BISPO, A.J.B., ALMEIDA, M.L.D., DE ALMEIDA, R.P., BISPO NETO, J., DE OLIVEIRA BRITO, A.V., FRANÇA, C.M., 2020. Pulmonary involvement in human visceral leishmaniasis: Clinical and tomographic evaluation. *PLoS One*, vol. 15, pp. e0228176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228176>. PMID: 31999729.
- CAVALCANTE, F.R.A, CAVALCANTE, K.K.S., FLORENCIO, C.M.G.D., MORENO, J.O., CORREIA, F.G.S., ALENCAR, C.H., 2020. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, vol. 62, pp. e12. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062012>.
- CLOOTS, K., BURZA, S., MALAVIYA, P., HASKER, E., KANSAL, S., MOLLETT, G., CHAKRAVARTY, J., ROY, N., LAL, B.K., RIJAL, S., SUNDAR, S., BOELAERT, M., 2020. Male predominance in reported Visceral Leishmaniasis cases: Nature or nurture? A comparison of population-based with health facility-reported data. *PLoS Negl Trop Dis.*, vol. 14, n. 1, pp. e0007995. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007995>. PMID: 31995564.
- COSTA, D.N.C.C., CODEÇO, C.T., BERMUDI, P.M.M., RODAS, L.A.C., NUNES, C.M., HIRAMOTO, R.M., TOLEZANO, J.E., CHIARAVALLOTI NETO, F., 2020. Control of canine visceral leishmaniasis by euthanasia: estimated effect based on a survey and mathematical modeling. *Cad Saude Publica*, vol. 36, n. 2, pp:e00221418. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00221418>. PMID: 32130320.

DABRAL, P. P., MURRY, M. Z., 2017. Modelling and forecasting of rainfall time series using SARIMA. *Environmental Processes.*, vol. 4, n. 2, pp. 399-419. <https://doi.org/10.1007/s40710-017-0226-y>.

DAHAL, P., SINGH-PHULGENDA, S., OLLIARO, P.L., GUERIN, P.J., 2021. Gender disparity in cases enrolled in clinical trials of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.*, vol. 15, n. 3, pp. e0009204. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009204>. PMID: 33725005.

EBHUOMA, O., GEBRESLASIE, M., MAGUBANE, L., 2018. A Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) forecasting model to predict monthly malaria cases in KwaZulu-Natal, South Africa. *S Afr Med J.*, vol. 108, n. 7, pp. 573-578. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2018.v108i7.12885>. PMID: 30004345.

FREIRE, M.L., MACHADO DE ASSIS, T., OLIVEIRA, E., MOREIRA DE AVELAR, D., SIQUEIRA, I.C., BARRAL, A., RABELLO, A., COTA, G., 2019. Performance of serological tests available in Brazil for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.*, vol.13, n. 7, pp. e0007484. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007484>.

FURTADO, A.S., NUNES, F.B., SANTOS, A.M., CALDAS, A.D.E. J., 2015. Space-time analysis of visceral leishmaniasis in the State of Maranhão, Brazil. *Cien Saude Colet.*, vol. 20, n. 12, pp. 3935-42. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152012.01672015>. PMID: 26691816.

GUERRA, J., A., O., GUERRA, M.G.V.B., VASCONCELOS, Z.S., FREITAS, N. S, FONSECA, F. R., JÚNIOR, R. C. A. S., SILVA, A. S., SAMPAIO, V., MACIEL, M. G., CAVALCANTE, M. S. M., ALBUQUERQUE, B.C., SANTOS, G. M, GARNELO, L., 2019. Socioenvironmental aspects of the Purus Region - Brazilian Amazon: Why relate them to the occurrence of American Tegumentary Leishmaniasis?. *PLoS One*, VOL. 14, n. 2, pp. e0211785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211785>. PMID: 30730951.

GUO, W.L., GENG, J., ZHAN, Y., TAN, Y.L., HU, Z.C., PAN, P., SHENG, M., WANG, J., HUANG, S.G., 2019. Forecasting and predicting intussusception in children younger than 48 months in Suzhou using a seasonal autoregressive integrated moving average model. *BMJ Open*, vol. 9, n. 1, pp. e024712. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024712>. PMID: 30782741.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE, Censo 2010. [viewed 8 Set 2020] [online]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma>

KOYUNCU, K., TAVACIOĞLU, L., GÖKMEN, N., ARICAN, U. Ç., 2021. Forecasting COVID-19 impact on RWI/ISL container throughput index by using SARIMA models. *Maritime Policy & Management*, pp. 1-13. <https://doi.org/10.1080/03088839.2021.1876937>.

LIMA, I.D., LIMA, A.L.M., MENDES-AGUIAR, C.O., COUTINHO, J.F.V., WILSON, M.E., PEARSON, R.D., QUEIROZ, J.W., JERONIMO, S.M.B., 2018. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future. *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 12, n. 3, pp. e0006164. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006164>. PMID: 29509765.

LIN, Y., CHEN, M., CHEN, G., WU, X., LIN, T., 2015. Application of an autoregressive integrated moving average model for predicting injury mortality in Xiamen, China. *BMJ Open*, vol. 5, n.12, pp. e008491. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008491>.

LIU, H., LI, C., SHAO, Y., ZHANG, X., ZHAI, Z., WANG, X., QI, X., WANG, J., HAO, Y., WU, Q., JIAO, M., 2020. Forecast of the trend in incidence of acute hemorrhagic conjunctivitis in China from 2011-2019 using the Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) and Exponential Smoothing (ETS) models. *J Infect Public Health*, vol 13, n. 2, pp. 287-294. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2019.12.008>. PMID: 31953020.

MACHADO, C.A.L., SEVÁ, A.D.P., DANTAS-TORRES, F., HORTA, M.C., 2020. Spatial analysis and epidemiological profile of visceral leishmaniasis, northeastern Brazil: A cross-

sectional study. *Acta Trop.*, vol. 208, pp. <http://dx.doi.org/105520.10.1016/j.actatropica.2020.105520>. PMID: 32413361.

MAO, Q., ZHANG, K., YAN, W., CHENG, C., 2018. Forecasting the incidence of tuberculosis in China using the seasonal auto-regressive integrated moving average (SARIMA) model. *J Infect Public Health.*, vol. 11, n. 5, pp. 707-712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.009>. PMID: 29730253.

MCCALL, L.I., ZHANG, W.W., MATLASHEWSKI, G., 2013. Determinants for the development of visceral leishmaniasis disease. *PLoS Pathog*, vol. 9, pp. e1003053. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003053>.

MENDES, W.D.A. S., SILVA, A.A., TROVAO, J.D.E. R., SILVA, A.R., COSTA, J.M., 2002. Space expansion of the American visceral leishmaniasis in São Luis, Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.*, vol. 35, n. 3, pp 227-31. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000300005>.

MENEZES, J.A., LUZ, T.C., SOUSA, F.F., VERNE, R.N., LIMA, F.P., MARGONARI, C., 2016. Peridomiciliary risk factors and knowledge concerning visceral leishmaniasis in the population of formiga, Minas Gerais, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.*, vol. 19, n. 2, pp. 362-74. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020013>. PMID: 27532759.

NIGHTINGALE, E.S., CHAPMAN, L.A.C., SRIKANTIAH, S., SUBRAMANIAN, S., JAMBULINGAM, P., BRACHER, J., CAMERON, M.M., MEDLEY, G.F., 2020. A spatio-temporal approach to short-term prediction of visceral leishmaniasis diagnoses in India. *PLoS Negl Trop Dis.*, vol. 14, n. 7, pp. e0008422. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008422>. PMID: 32644989.

NOBRE, F.F., MONTEIRO, A.B., TELLES, P.R., WILLIAMSON, G.D., 2001. Dynamic linear model and SARIMA: a comparison of their forecasting performance in epidemiology. *Stat Med*, vol. 20, n. 20, pp. 3051-69. <https://doi.org/10.1002/sim.963>. PMID: 11590632.

NUNES, B.E.B.R., LEAL, T.C., PAIVA, J.P.S., SILVA, L.F.D., CARMO, R.F.D., MACHADO, M.F., ARAÚJO, M.D.P., SANTOS, V.S., SOUZA, C.D.F., 2019. Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001-2015): an ecological study. *Rev Soc Bras Med Trop.*, vol. 53, pp. e20190262. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0262-2019>.

OLIVEIRA, R.S., PIMENTEL, K.B.A., MOURA, M.L., ARAGÃO, C.F., GUIMARÃES-E-SILVA, A.S., BEZERRA, J.M.T., MELO, M.N., PINHEIRO, V.C.S., 2021. Clinical, epidemiological and climatic factors related to the occurrence of cutaneous leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. *Braz J Biol.*, vol. 81, n. 3, pp. 557-565. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.224937>. PMID: 32876165.

REIS, L.L.D., BALIEIRO, A.A.D.S., FONSECA, F.R., GONÇALVES, M.J.F., 2017. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. *Rev Soc Bras Med Trop.*, vol. 50, n. 5, pp. 638-645. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2017>.

ROCHA, M.A.N., MATOS-ROCHA, T.J., RIBEIRO, C.M.B., ABREU, S.R.O., 2018. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. *Braz J Biol.*, vol. 78, n. 4, pp. 609-614. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.166622>. PMID: 29412243.

ROCHA, M.S., PINHEIRO, R.S., 2020. Notifiable Diseases Information System (SINAN): main features of tuberculosis notification and data analysis. *Epidemiol. Serv.*, vol. 29, pp. e2019017. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100009>. PMID: 32074197.

RODRIGUES, A. C. M., MELO, A. C. F., JÚNIOR, A. D., FRANCO, S. O., RONDON, F., BEVILAQUA, C. M., 2017. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Pesq. Vet. Bras.*, vol. 37, n. 10, pp. 1119-1124. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017001000013>.

- SEVÁ, A.D., MAO, L., GALVIS-OVALLOS, F., TUCKER LIMA, J.M., VALLE, D., 2017. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.*, vol. 11, n.2, pp. e0005353. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005353>. PMID: 28166251.
- SILVA, A.R., TAUIL, P.L., CAVALCANTE, M.N., MEDEIROS, M.N., PIRES, B.N., GONÇALVES, E.D.A.G., 2008. Epidemiological situation of visceral leishmaniasis on the Island of São Luis, State of Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop.*, vol. 41, n. 4, pp. 358-64. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000400007>.
- VALERO, N.N.H., URIARTE, M., 2020. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Parasitol Res.*, vol. 119; n 2, pp. 365-384. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06575-5>. PMID: 31897789.