

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

**Análise epidemiológica da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental/RS,
2010-2019**

Laura Brenner Colling

Pelotas, 2022

Laura Brenner Colling

**Análise epidemiológica da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental/RS,
2010-2019**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientador: Fábio Raphael Pascoti Bruhn

Pelotas, 2022

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

C711a Colling, Laura Brenner

Análise epidemiológica da leptospirose na Mesorregião
Centro Oriental/RS, 2010-2019 / Laura Brenner Colling ;
Fábio Raphael Pascoti Bruhn, orientador. – Pelotas, 2022.
54 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação
em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade
Federal de Pelotas, 2022.

1. Epidemiologia. 2. Saúde Única. 3. Sistemas de
Informação. 4. Zoonoses. I. Bruhn, Fábio Raphael Pascoti,
orient. II. Título.

CDD : 614.56

Laura Brenner Colling

Análise epidemiológica da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental/RS
2010-2019

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 20/06/2022

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fábio Raphael Pascoti Bruhn (Orientador)
Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Lavras

Prof. Dra. Fernanda de Rezende Pinto
Doutora em Veterinária Preventiva pela Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo
Doutor em Ciência Animal pela Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Prof. Dr. Everton Fagonde da Silva
Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Resumo

COLLING, Laura Brenner. **Análise epidemiológica da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental/RS, 2010-2019**. 2022. 52f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

A leptospirose é uma zoonose de grande importância devido ao seu impacto produtivo e o seu risco à saúde pública. Esta dissertação tem como objetivo avaliar a incidência de leptospirose na Mesorregião Centro Oriental/RS, no período de 2010 a 2019. Para desenvolvimento do estudo foram analisados bancos de dados gerados pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Durante o período do estudo, nos 54 municípios da região de estudo, foram notificados 1242 casos de leptospirose, destes 52 evoluíram para óbito em decorrência da doença, a maior parte (74,6%) ocorreu na zona rural. Na análise dos fatores de risco verificou-se que pessoas com idade avançada e menor acesso à educação possuem maior chance de morrer em decorrência deste agravo. A leptospirose é uma doença endêmica na mesorregião, com uma taxa de letalidade de 4,1%. A distribuição de casos variou ao longo do período de estudo, porém alguns municípios das três microrregiões registraram uma alta incidência de casos (>20 casos 100mil hab). De acordo com a análise de GAM essas três microrregionais registraram picos do agravo em 2014 e 2019. Foi verificada a associação significativa de variáveis socioeconômicas e ambientais a incidência de leptospirose na mesorregião. Esta dissertação é composta por dois artigos científicos referentes à análise dos fatores de risco para leptospirose.

Palavras-chave: Epidemiologia, Saúde Única, Sistemas De Informação, Zoonose

Abstract

COLLING, Laura Brenner. Epidemiological analysis of leptospirosis in the Central Eastern Mesoregion/RS, 2010-2019. 2022. 52f. Dissertation (Master of Science) - Postgraduate Program in Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2022.

Leptospirosis is a zoonosis of great importance due to its productive impact and risk to public health. This dissertation aims to evaluate the incidence of leptospirosis in the Central Eastern Mesoregion/RS, from 2010 to 2019. For the development of the study, databases generated by the National System of Notifiable Diseases (SINAN) were analyzed. During the study period, in the 54 municipalities of the study region, 1242 cases of leptospirosis were reported, of which 52 evolved to death as a result of the disease, most (74.6%) occurred in rural areas. In the analysis of risk factors, it was found that people with advanced age and less access to education are more likely to die as a result of this disease. Leptospirosis is an endemic disease in the mesoregion, with a case fatality rate of 4.1%. The distribution of cases varied throughout the study period, but some municipalities in the three microregions registered a high incidence of cases (>20 cases per 100,000 inhabitants). According to the GAM analysis, these three microregions recorded peaks of the disease in 2014 and 2019. A significant association of socioeconomic and environmental variables with the incidence of leptospirosis in the mesoregion was verified. This dissertation consists of two scientific articles referring to the analysis of risk factors for leptospirosis.

Keywords: Epidemiology, One Health, Information Systems, Zoonosis

Lista de Figuras

Artigo 1

- Figura 1:** Mapa de localização da Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense com as três microrregiões em destaque, no estado do Rio Grande do Sul..... 22
- Figura 2:** Distribuição de casos de leptospirose de acordo com as variáveis sociais na Mesorregião Centro Oriental, RS, 2010 a 2019..... 25

Artigo 2

- Figura 1.** Distribuição temporal da incidência da leptospirose entre 2010 e 2019 nas Microrregiões de Cachoeira do Sul ($R^2=91,9\%$; $p<0,001$), Lajeado ($R^2=84,4\%$; $p<0,01$) e Santa Cruz do Sul ($R^2=99,2\%$; $p<0,001$), que compõem a Mesorregião Centro Oriental ($R^2=99,7\%$; $p<0,001$), Rio Grande do Sul, Brasil, estimada por modelos aditivos generalizados (GAM) com intervalo de confiança a 95% (IC 95%) (modelo 1). 39
- Figura 2.** Distribuição espacial da taxa de incidência e letalidade da leptospirose nos municípios da Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, Rio Grande do Sul, 2010 a 2019. (IR x 100.000; LR %)..... 40
- Figura 3.** Densidade de Kernel da incidência de Leptospirose, no período de 2010 a 2019, na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, Rio Grande do Sul..... 41

Lista de Tabelas

Artigo 1

Tabela 1. Associação entre escolaridade e óbitos por leptospirose na Mesorregião Centro Oriental, RS, 2010 – 2019.....	26
Tabela 2. Associação entre idade e óbitos por de leptospirose na Mesorregião Centro Oriental, RS, 2010 – 2019.....	27

Artigo 2

Tabela 1. Variáveis associadas a taxa de incidência da leptospirose humana na Mesorregião Centro Oriental, Rio Grande do Sul, analisadas por meio de modelo aditivo generalizado múltiplo (GAM).....	41
---	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

DTN	Doença Tropical Negligenciada
LPS	Lipopolissacarídeo
MAT	Microagglutination Test
pH	Potencial Hidrogeniônico
WHO	World Health Organization

Sumário

1. Introdução.....	10
2. Revisão de Literatura.....	12
3. Artigos.....	19
3.1 Artigo 1.....	19
3.2 Artigo 2.....	33
4 Considerações Finais.....	48
Referências	49

1 Introdução

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN's) são uma classificação atribuída a doenças prevalentes em populações pobres, que não possuem boas condições econômicas e de infraestrutura para mobilizar investimentos para o enfrentamento dessas enfermidades e também não despertam o interesse de grandes indústrias farmacêuticas ou mesmo de seus governantes para a produção de medicamentos e vacinas (MARTINS E SPINK, 2020). Na lista das DTN's, a leptospirose se configura como uma das principais, apresentando mais de um milhão de casos e mais de 60.000 mortes por ano (COSTA et al, 2015; BENACER et al, 2016). Apesar de presente em todas as regiões do mundo, as maiores morbidades e mortalidades são encontradas em países tropicais e subtropicais, como o Brasil (ADLER e MOCTEZUMA, 2010). Trata-se de uma doença reemergente em muitos países, altamente letal (WHO, 2006), comum em áreas rurais, mas que também encontra no ambiente urbano e suburbano condições favoráveis ao seu desenvolvimento.

De acordo com Martins e Spink (2020), no Brasil, a leptospirose não recebe a atenção necessária por parte das agências de saúde, isso se deve, provavelmente, pela falta de informações nos bancos de dados sobre a doença, dificultando a criação de programas para seu enfrentamento. Outro fator determinante é a falta de uma análise mais detalhada aos bancos de dados, pois o sistema de saúde no geral possui muitas atribuições e na maioria das vezes poucos funcionários, impossibilitando essa avaliação. Nesse contexto, criar parcerias entre órgãos de saúde e universidades é de grande valia, uma vez que os estudantes e profissionais das instituições de ensino podem contribuir com essas análises e dessa forma criar o perfil de uma doença, identificando seus fatores de risco e assim ajudar na criação de políticas de controle e prevenção.

A implementação de políticas de controle e prevenção específicas para uma doença contribui para um melhor atendimento primário e ajuda a identificar casos graves com mais rapidez. É também de extrema importância orientar, através de medidas de educação em saúde, os profissionais de saúde para que notifiquem todos os casos atendidos, para manter os bancos de dados sempre atualizados e

assim gerar dados reais que contribuem para a identificação de falhas e a busca correta por ferramentas de prevenção e controle.

É importante salientar o que discute Lilenbaum e Martins (2013), ou seja, que o cenário epidemiológico atual pode não representar o que realmente ocorre em muitas partes do mundo, em particular naquelas regiões tropicais onde a doença é endêmica. O nível de conhecimento sobre a epidemiologia e o controle, bem como as ferramentas disponíveis de diagnóstico e vacinas comerciais, podem não ser adequadas para essas regiões, o que leva a um cenário de dificuldades no controle da doença. Neste contexto, o conceito de "Uma Saúde" deve ser difundido e a leptospirose é certamente uma infecção que se beneficiaram com essa abordagem, já que se configura como uma zoonose com implicações na saúde humana e animal, por apresentar fatores ambientais, muitos deles relacionados à vulnerabilidade social e na produção animal, inclusive com a intensa participação de animais silvestres como portadores, como determinantes na cadeia de transmissão dessa enfermidade, particularmente nos trópicos (Lilenbaum e Martins, 2013).

Isto posto, esse projeto terá por objetivo avaliar a epidemiologia da leptospirose e seus determinantes na Mesorregião Centro Oriental do estado do Rio Grande do Sul, entre 2010 a 2019.

2 Revisão da Literatura

2.1 Cadeia Epidemiológica

A leptospirose é uma zoonose conhecida desde a antiguidade. Foi identificada pela primeira vez em 1886 pelo patologista alemão Adolf Weil. O patologista a descreveu como uma doença febril, aguda com comprometimento renal, icterícia e hemorragias. (NETO, 2010). Em 1907, Stimson, após observar o micro-organismo no fígado de um paciente que veio a óbito com suspeita de febre amarela, nomeou-o como *Spirocheta interrogans*. Após alguns anos, em 1915, foi comprovada que a doença era contagiosa e causada por um micro-organismo (MARTELI, 2020).

No Brasil, os primeiros casos foram relatados em 1917, porém, acredita-se que a doença era anteriormente confundida com febre amarela. O micro-organismo, provavelmente chegou ao Brasil juntamente com os roedores dos navios negreiros (MARTELI, 2020). Em 1950, foram relatados, na cidade do Rio de Janeiro, mais de 45 casos de leptospirose (NETO, 2010) e a partir de 1963, os estudos tornaram-se mais robustos, quando Magaldi, publicou pela primeira vez a incidência, prevalência e a distribuição da doença no Brasil (MAGALDI, 1963).

A leptospirose é causada por bactérias do gênero *Leptospira* que possui 22 espécies e 300 sorotipos descritos (DREYFUS et al., 2016). As *Leptospiras* são espiroquetas, que quando encontradas habitando água doce comportam-se como micro-organismos saprófitos de vida livre, ou causando infecção em humanos e animais (LEVETT, 2015).

São micro-organismos helicoidais que medem 6 a 25µm de comprimento por 0,2µm de diâmetro (BHARTI et al., 2003). Aeróbios estritos e que apresentam uma ou ambas as extremidades curvadas ou em forma de gancho, dotados de grande motilidade (SIMÕES et al., 2016). A faixa de temperatura, para seu crescimento ótimo, é de 28 a 30°C, a sua multiplicação é lenta e são exigentes no que se refere a meios de cultivo (CAMERON, 2015).

A estrutura geral das leptospiros é similar à das bactérias Gram-negativas, com uma membrana externa onde o lipopolissacarídeo (LPS) está anexado, uma membrana interna e uma camada de peptidoglicano contendo o espaço periplasmático (CAMERON, 2015). Variações nos carboidratos de cadeia lateral do LPS são responsáveis pela diversidade observada entre os sorovares das *Leptospiras*, ou seja, o LPS da membrana é responsável pela especificidade de cada sorovar (CERQUEIRA; PICARDEAU, 2009).

A motilidade das leptospiros em meio líquido ou de consistência gelatinosa deve-se à atividade de dois flagelos periplasmáticos, que ficam localizados no espaço entre a membrana interna e a membrana externa (KO et al., 2009). Sua motilidade é um dos principais fatores relacionados à patogenicidade da *Leptospira*, pois o flagelo faz com que a bactéria execute o movimento característico de saca rolha, o que facilita a disseminação no hospedeiro e sobrevivência no ambiente. São capazes de penetrar ativamente no organismo através de cortes, abrasões da pele, mucosas externas ou ainda pela pele íntegra (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010).

As leptospiros são capazes de sobreviver por semanas a meses em solo úmido em dias secos ou em águas superficiais em dias chuvosos (SAITO et al., 2013). As condições do solo como pH (de neutro a alcalino) favorecem a manutenção das bactérias (SCHENEIDER et al., 2015). O grande número de animais portadores representa um desafio significativo para prevenção e controle da leptospirose (PETRAKOVSKY et al., 2014).

Por meio da classificação sorológica, o gênero *Leptospira* é dividido em duas espécies: *L. interrogans* e *L. biflexa*. Considerando-se a classificação baseada em dados sorológicos, as *Leptospiras* patogênicas pertencem à espécie *Leptospira interrogans*, enquanto a *Leptospira biflexa* reúne as cepas ambientais, de vida livre (CERQUEIRA; PICARDEAU, 2009).

2.2 Saúde Única

Os seres humanos, ao longo de sua história, têm uma relação de dependência com animais, sendo como alimento, transporte, trabalho e até mesmo como companhia (WALDMAN, 2013). Essa estreita relação entre animais e seres humanos

resulta em transmissão de doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias e outros parasitas.

A livre e ampla circulação de pessoas, animais e mercadorias, transporte de pessoas e animais em massa, destruição de ecossistemas que aproximam patógenos desconhecidos de populações sensíveis, intensificação da monocultura e a pressão humana provocada pelo excesso de população em determinados locais, estão entre os principais fatores associados as epidemias ao longo do século XXI (KARESH et al, 2012). A associação desses fatores pode explicar porque as enfermidades zoonóticas apresentam cada vez mais importância em todo o mundo, pois no passado o distanciamento entre os povos, menor população e meios de transporte menos evoluídos eram importantes agentes de quebra da cadeia de transmissão de doenças (SILVESTRINI et al, 2020).

A Saúde Única refere-se a um conceito de saúde que considera as interfaces da saúde humana, saúde animal e o contexto ambiental, reconhecendo, assim, que nós não vivemos de forma isolada, mas que fazemos parte de um ecossistema vivo e que precisa estar em equilíbrio. Para garantir uma excelência em saúde, é necessário olhar para o todo e através de uma atuação integrada entre diversos profissionais da saúde, muitas enfermidades podem ser melhor prevenidas e combatidas. (CFMV, 2015).

Levando em consideração a relação direta entre saúde humana, a saúde animal e o meio ambiente que os circundam, a leptospirose é um exemplo de consequência da desarmonia entre essas três esferas e negligencia-la traz sérios problemas para a saúde pública.

2.3 Soroprevalência

A leptospirose, causada por sorovares patogênicos de bactérias do gênero *Leptospira* é uma zoonose com ampla distribuição mundial (ADLER E MOCTEZUMA, 2010; YALIN et., al, 2011; RIFATBEGOVIĆ E MAKSIMOVIĆ, 2010). Apesar de presente em todas as regiões do mundo, as maiores morbidades e mortalidades são encontradas em países tropicais e subtropicais, como o Brasil (ADLER E MOCTEZUMA, 2010). Trata-se de uma doença reemergente em muitos países,

altamente letal (WHO, 2006), comum em áreas rurais, mas que também encontra no ambiente urbano e suburbano condições favoráveis ao seu desenvolvimento.

De acordo com WHO (2003) é importante destacar que a prevalência ainda se encontra subestimada em muitas regiões, principalmente devido à natureza variável da enfermidade (TERRAZAS et al., 2012; VASQUEZ et al., 2010). Apesar disso, a incidência anual da leptospirose em humanos varia de 0,1 a 1 caso / 100 mil habitantes em regiões de clima temperado e de 10 a 100 casos / 100 mil habitantes em regiões de clima tropical. Ainda, de acordo com Leon et al, (2008), é importante ressaltar que durante surtos ou entre grupos de alto risco, a incidência pode chegar a ser superior a 100 casos/ 100 mil habitantes. Aproximadamente 500 mil casos são registrados anualmente pelo mundo, sendo que em 2002, os países que apresentaram maior incidência de casos reportados foram a Índia (50 casos/100 mil habitantes) e Tailândia (23 casos/ 100 mil habitantes). Na América, o país com maior incidência é o Brasil (1,9 casos/100 mil habitantes) (SERGIO et al., 2012).

Na Europa, de acordo com Guzman e Kouri (2003), a leptospirose é mais comum na Croácia (incidência de 1,73 casos / 100 mil habitantes), França (0,39 casos / 100 mil habitantes) e República Tcheca (1,3 a 1,4 casos/ 100 mil habitantes). Na China, a leptospirose já foi confirmada em 29 das 34 províncias do país, onde desde 1955 já foram reportadas mais 20 mil mortes associadas a aproximadamente 2,5 milhões de casos (ZHANG et al., 2012). Neste país, entre 1991 e 2010, a incidência variou de 0,04 a 2,57 casos / 100 mil habitantes, com letalidade variando de 1,16% em 1997 a 3,96% em 2004 (ZHANG et al., 2012). Ainda, destaca-se que neste país, os sorovares mais comumente associados a leptospirose são *L. interrogans* serogroups Grippityphosa, Autumnalis, Australis, Pomona e Hebdomadis (ZHANG et al., 2012). No México, após aplicação de testes sorológicos baseados em microaglutinação em placa (MAT) (1:80) em indivíduos da população em geral, a prevalência encontrada foi de 50,5% (IC. 95% 43,4–57,5), com maior prevalência dos sorovares Hardjo (94%), seguido pelo Icterohaemorrhagiae (3%), Pomona (2%) e Canicola e Shermani (0,5%) (JOEL et al., 2011). Também no México, Sergio et al. (2012) encontraram uma soroprevalência em pacientes (RIFI 1:80) de 18%, enquanto Sanches-montes et al. (2015), verificaram um total de 1547 casos reportados em 27 estados, além de 198 óbitos ocorridos em 21 estados entre 2000 e 2010 (letalidade média anual de 12,8%), sendo a maior parte deles em áreas urbanas. No Chile, Terrazas et al. (2012), após desenvolver um estudo epidemiológico transversal com

base em dados secundários no Chile, encontrou prevalência de 0,4% (IC 95%: 0,1-1,9).

No Brasil, Homem et al., (2001), ao avaliarem a soroprevalência da leptospirose em bovinos e humanos em propriedades familiares na Amazônia Oriental, verificaram que a prevalência da leptospirose humana foi 32,8% (IC. 95%= 23,4 – 43,5%) de núcleos familiares com pelo menos um indivíduo positivo na soroaglutinação microscópica como técnica de diagnóstico. Em 9% dos núcleos familiares o sorotipo *L. interrogans* Bratislava foi apontado como o mais provável, em 6% deles o sorotipo *L. interrogans* Hardjo e em 4,5% o *L. interrogans* Grippotyphosa. Já no Rio Grande do Sul, em 2001, Barcellos et al. (2003) verificaram a existência de altas taxas de incidência em diversas regiões do Estado. A distribuição das taxas de incidência nos 467 municípios do Estado apresenta uma grande variabilidade de valores (0 a 401 casos por 100 mil habitantes), observando-se uma maioria de municípios (327) com nenhum caso confirmado. A média de 12,5 casos por 100 mil habitantes e desvio-padrão de 40,9 indicam a variabilidade dos resultados e a forte assimetria da sua distribuição. Somente 17 municípios apresentaram um número de casos significativamente superior ao valor esperado, pelo teste de Poisson. Esses municípios estão localizados principalmente na região central e sul do Estado.

2.4 Fatores de Risco

A sua ocorrência na população está centrada principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, com maior incidência no sudeste da Ásia e nas Américas Central e do Sul. O clima quente e úmido dessas regiões é propício para o desenvolvimento de forma prolongada das leptospiros no ambiente, aumentando o risco de exposição (BENACER et al, 2016). Em países em desenvolvimento, apresenta grande relevância, devido a sua elevada capacidade de transmissão entre indivíduos em condição de vulnerabilidade e ao seu caráter ocupacional (MARTINS & SPINK, 2020).

No Brasil, é uma doença endêmica, com ocorrência de epidemias durante os meses com maior índice pluviométrico (GALAN et al, 2021), presente em todas as regiões do país. Apresenta uma elevada incidência, tendo uma média anual de 3.926 casos confirmados e uma taxa de letalidade de 8,9%. A maior parte dos casos sendo registrados pelas regiões sul e sudeste do Brasil (BRASIL, 2018). No estado do Rio

Grande do Sul, apresenta uma média de 428 casos notificados anualmente, porém a incidência real pode ser bem maior, especialmente em populações vulneráveis, pois leptospirose é comumente diagnosticada e não declarada (SCHENEIDER et al., 2015). A incidência humana da leptospirose é geralmente subestimada, pois existem falhas nos sistemas de vigilância locais, os sintomas clínicos da doença são inespecíficos e também por conta da complexidade de se dar o diagnóstico (MARTINS & SPINK, 2020).

Na zona urbana, as inundações constituem-se como o principal fator de risco para a ocorrência de surtos epidêmicos de leptospirose humana, pois águas superficiais contaminadas com *Leptospira*, eliminadas pela urina de roedores sinantrópicos (camundongos e ratos), são uma das principais causas de transmissão da doença para o homem e também para outros animais. Localidades com más condições de saneamento básico são principalmente acometidas de surtos devido à presença de esgoto a céu aberto, lixões e proximidade com córregos. A doença também é considerada como uma enfermidade de risco ocupacional. Atinge diversas categorias profissionais, como: trabalhadores rurais, trabalhadores de minas, funcionários de abatedouros, assim como tratadores de animais e médicos veterinários. Nos serviços de saneamento, estão sujeitos a infecção trabalhadores das redes de abastecimento de água, de esgotos, e também, trabalhadores da limpeza pública, coletores de lixo e varredores. (GALAN et al., 2021; MARTINS E SPINK, 2020).

Os roedores *Rattus norvegicus* (ratazana ou rato de esgoto), *Rattus rattus* (rato preto ou rato de telhado) e *Mus musculus* (camundongo) são um dos principais reservatórios da espiroqueta. Nas áreas urbanas encontram alimento e abrigo no peridomicílio, com facilidade. Esses animais quando infectados são apenas portadores, ou seja, não desenvolvem a doença, apenas abrigam a *Leptospira* em seus rins e eliminam viva no ambiente por meio da urina e assim, contaminando água, solo e alimentos (OLIVEIRA et al., 2013; BRASIL, 2019).

No meio rural, o gado e a agricultura representam um papel importante como fator de risco ocupacional para leptospirose humana, porém animais selvagens também podem ser reservatórios de *Leptospira* (SUBHARAT et al., 2010; SALGADO et al., 2014). A agricultura e o contato frequente com animais de produção foram significativamente associados com a soropositividade para leptospirose (SCHNEIDER

et al., 2015). Nas propriedades rurais do Rio Grande do Sul é comum observar práticas sanitárias precárias, como, falta de saneamento, acúmulo de lixo, mal acondicionamento de alimentos e ração, promovendo assim, a proliferação de animais silvestres de vida livre e roedores sinantrópicos, o que facilita a transmissão do agente etiológico (SILVA et al., 2015).

Os inquéritos sorológicos com determinação dos fatores de risco exercem um papel de relevância indiscutível no controle da leptospirose, pois permitem o conhecimento dos diferentes sorovares existentes em determinada região (Faine et al., 1999), bem como as condições associadas à maior ocorrência da infecção, o que possibilita a elaboração de medidas de prevenção e controle e a aplicação das mesmas de maneira correta e eficaz (Pimenta et al., 2014).

Alguns autores já avaliaram os fatores de risco associados à infecção por leptospira em humanos pelo mundo. Dentre esses fatores, destacam-se aqueles relacionados ao gênero, atividades ocupacionais e exposição a vulnerabilidade social (Joel et al., 2011, Zhang et al., 2012, Adler e Moctezuma, 2010). Assim, já foram relatados como fatores de risco o gênero masculino, com idade entre 25 e 74 anos, ato de defecar em céu aberto, contato com excrementos de animais e água estagnada, ser adulto, trabalhar no campo, criação de animais em casa, inclusive roedores, dentre outros (Castellanos et al., 2003; Joel et al., 2011; Zhang et al., 2012, Kamath et al., 2014). Especificamente no Rio Grande do Sul, (Gressler et al., 2012) verificaram que os principais grupos expostos à infecção por leptospira no estado foram o gênero masculino, com idade entre 20-29 e 40 e 49 anos e agricultores.

3 Artigos

3.1 Artigo 1

Efeitos de determinantes sociais sobre a Leptospirose em uma Macrorregião de saúde no sul do Brasil

COLLING, Laura Brenner; BOHM, Bianca Conrad; SILVA, Suellen Caroline M.;
BRUHN, Fábio Raphael Pascoti

Será submetido a revista Cadernos de Saúde Pública

Efeitos de determinantes sociais sobre a Leptospirose em uma Macrorregião de saúde no sul do Brasil

COLLING, Laura Brenner¹; BOHM, Bianca Conrad¹; SILVA, Suellen Caroline M.¹; BRUHN, Fábio Raphael P.²

1 Discente do Programa de Pós-graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

2 Docente da Faculdade de Veterinária da UFPel

Resumo

A Leptospirose se configura como uma das principais doenças negligenciadas em todo o mundo, porém apresenta alta incidência em lugares com clima tropical ou subtropical. O objetivo deste artigo foi avaliar a incidência e os fatores de risco relacionados à leptospirose humana nos 54 municípios da Mesorregião Centro Oriental do estado do Rio Grande do Sul. As variáveis sexo, idade e cor da pele foram utilizadas para realizar a análise de associações através do teste de qui-quadrado. Entre os anos de 2010 a 2019, nos 54 municípios da região de estudo, foram notificados 1242 casos de leptospirose, destes 52 evoluíram para óbito em decorrência da doença, a maior parte (64,7%) ocorreu na zona rural. Na análise dos fatores de risco verificou-se que pessoas com idade avançada e menor acesso à educação possuem maior chance de morrer em decorrência deste agravo. Estes resultados contribuem para que os serviços de saúde possam criar políticas de controle e prevenção assertivas para essa doença.

Palavras-chave: epidemiologia, saúde única, sistema de informação de saúde, zoonoses

Introdução

A leptospirose é uma doença causada por bactérias do gênero *Leptospira*, que possui 22 espécies e 300 sorotipos descritos¹. As *Leptospiras* são espiroquetas, que quando encontradas habitando água doce comportam-se como micro-organismos saprófitos de vida livre, ou causando infecção em humanos e animais². É uma zoonose de caráter emergente que acomete seres humanos e diversas espécies de animais domésticos, silvestres e sinantrópicos³.

Se configura como uma das principais doenças negligenciadas em todo o mundo, porém apresenta alta incidência em lugares com clima tropical ou subtropical. O clima quente e úmido

dessas regiões é propício para o desenvolvimento de forma prolongada das leptospirosas no ambiente, aumentando o risco de exposição³. É um problema de saúde pública em países em desenvolvimento, devido a sua elevada capacidade de transmissão entre indivíduos em condição de vulnerabilidade e ao seu caráter ocupacional⁴.

No Brasil a leptospirose apresenta uma elevada incidência, tendo uma média anual de 3.926 casos confirmados e uma taxa de letalidade de 8,9%⁵, maior parte dos casos são registrados nas regiões sul e sudeste do Brasil⁶. A incidência humana é geralmente subestimada, pois existem falhas nos sistemas de vigilância locais, os sintomas clínicos da doença são inespecíficos e também por conta da complexidade de se dar o diagnóstico⁷. Em 2010, o Rio Grande do Sul teve uma incidência de aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes, número que é superior à média do Brasil, que foi de 1,9 casos por 100.000 habitantes⁸. As comunidades mais pobres, principalmente aquelas que sofreram desastres naturais como enchentes, localidades com saneamento básico precário e lugares onde há grande presença de roedores infectados são as mais afetadas pelas epidemias.

Outros autores já descreveram a epidemiologia da doença no estado, inclusive verificando que a maior parte dos casos se concentram nos municípios localizados nas regiões mais centrais do estado^{6,9,10}. Porém, nenhum estudo avaliou especificamente a distribuição e os fatores de risco da doença apenas nesses municípios onde os casos se concentram. O objetivo deste artigo foi avaliar a incidência e os fatores de risco relacionados à leptospirose humana nos 54 municípios da Mesorregião Centro Oriental do estado do Rio Grande do Sul.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo ecológico, a partir dos dados de leptospirose no estado do Rio Grande do Sul, entre os anos de 2010 e 2019. Foi analisada a distribuição espacial e verificada a relação entre os determinantes sociais (idade, gênero, escolaridade e cor da pele) ao óbito e à ocorrência de leptospirose, por meio de análises estatísticas indutivas bivariada, assim como entre indicadores de vulnerabilidade ambiental e social sobre a taxa de incidência da leptospirose nos diferentes municípios do Rio Grande do Sul.

Local de Estudo

O estado do Rio Grande do Sul está situado no extremo sul do Brasil. O território estadual é dividido em 497 municípios, com população estimada em 2020 de 11.422.973

habitantes, possui uma área de 281.730,223 km², com densidade populacional de 37,96 habitantes/km², dos quais 85,1% residiam em áreas urbanas; o IDH era de 0,746¹¹. Encontra-se na posição geográfica entre os paralelos 27°03'42" e 33°45'09" de latitude Sul, e 49°42'41" e 57°40'57" de longitude Oeste. O estado é dividido em sete mesorregiões de saúde, organizadas de forma a garantir ações de proteção, apoio diagnóstico, atendimento ambulatorial e hospitalar. A Mesorregião Centro Oriental Rio Grandense é formada por três microrregiões de saúde: microrregião de Cachoeira do Sul, Lajeado e Santa Cruz do Sul, composta por 54 municípios¹², o local de estudo pode ser visualizado na figura 1.

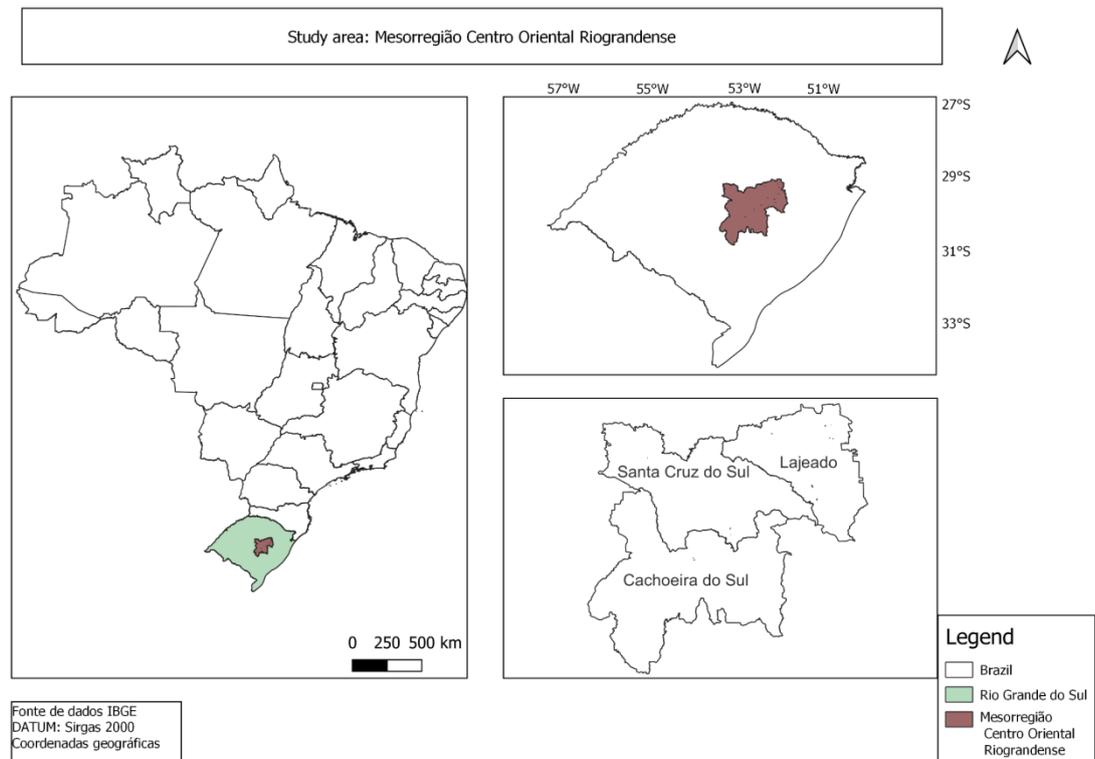


Figura 1: Mapa de localização da Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense com as três microrregiões em destaque, no estado do Rio Grande do Sul.

Coleta de dados

Realizou-se de um estudo ecológico de séries temporais com dados secundários de leptospirose no Rio Grande do Sul, entre os anos de 2010 a 2019, no qual foram obtidas as informações dos 54 municípios da Mesorregião Centro Oriental. As informações sobre os casos de leptospirose foram obtidas através do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, disponíveis pelo DataSUS¹³. Foram

trabalhados dados relativos à idade, sexo, educação, cor da pele, óbito e local provável de infecção dos casos de leptospirose na Mesorregião Centro Oriental. Os casos incluídos neste trabalho foram confirmados por critérios clínico-epidemiológicos ou laboratoriais¹⁴.

Análise estatística

Foram feitas análises descritivas, para o período de 2010 a 2019, das variáveis sexo, idade, raça e escolaridade no banco de dados relacionados aos casos de leptospirose. A morbidade e letalidade da enfermidade na Mesorregião Centro Oriental foram caracterizadas através das variáveis dependentes: (i) taxa de incidência (TI) e (ii) taxa de letalidade (TL)

$$(i) TI = (\text{casos de leptospirose} / \text{população}) \times 100.000$$

$$(ii) TL = (\text{óbitos por leptospirose} / \text{casos de leptospirose}) \times 100$$

Foi realizada a análise estatística bivariada para casos de leptospirose e dos óbitos em decorrência da doença e seus determinantes sociais: idade, sexo, escolaridade e cor da pele, por meio de testes de qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher, quando necessário. As variáveis utilizadas nessas análises foram as disponíveis no Sinan. A categorização das idades foi realizada em intervalos de 5 e 10 anos, seguindo o método de padronização utilizado no censo do IBGE de 2010¹¹. Para as variáveis associadas em nível mínimo de confiança de 95% ($p < 0,05$) pelos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, foi calculado o risco (risco relativo - RR) e seu intervalo de confiança a 95% (IC.95%). Nestas análises foi utilizado o software estatístico SPSS 20.0, considerando um nível mínimo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Entre os anos de 2010 a 2019, nos 54 municípios da Mesorregião Centro Oriental do Rio Grande do Sul, foram notificados 1242 casos de leptospirose, destes 52 evoluíram a óbito em decorrência da doença (TI média/período = 12,75/100.000 habitantes e TL média/período = 4,1%). O critério de confirmação da doença foi por exame laboratorial em 91,7% (1125) dos casos e de forma clínica epidemiológica em 8,3% (99). A evolução da doença foi a cura em 95,5% (1151) dos casos e o óbito por leptospirose ocorreu em 4,3% (52). Em 3% (37) a informação sobre a evolução do caso estava ausente na ficha de notificação.

A maioria dos indivíduos acometidos por leptospirose era do sexo masculino (88,8%; 1103), com idade entre 20 a 60 anos (75,3%; 927), com ensino fundamental incompleto (61,6%;

481). Indivíduos que se autodeclararam brancos foram a maior porcentagem de casos neste estudo (92,7%, 1134), seguido de pardos (4,1%, 51), pretos (2,6%, 32), amarelos (0,4%, 5) e indígenas (0,2%, 2). Em relação a letalidade, as maiores taxas foram encontradas entre indivíduos do sexo feminino (6,42%, 9), com mais de 60 anos de idade (13,75%, 26), analfabetos (28,57% 2), e que se autodeclaravam brancos (4% 45) . A Mesorregião Centro Oriental é dividida em três microrregiões de saúde, cuja distribuição de casos de acordo com as variáveis sociais está representada na figura 2.

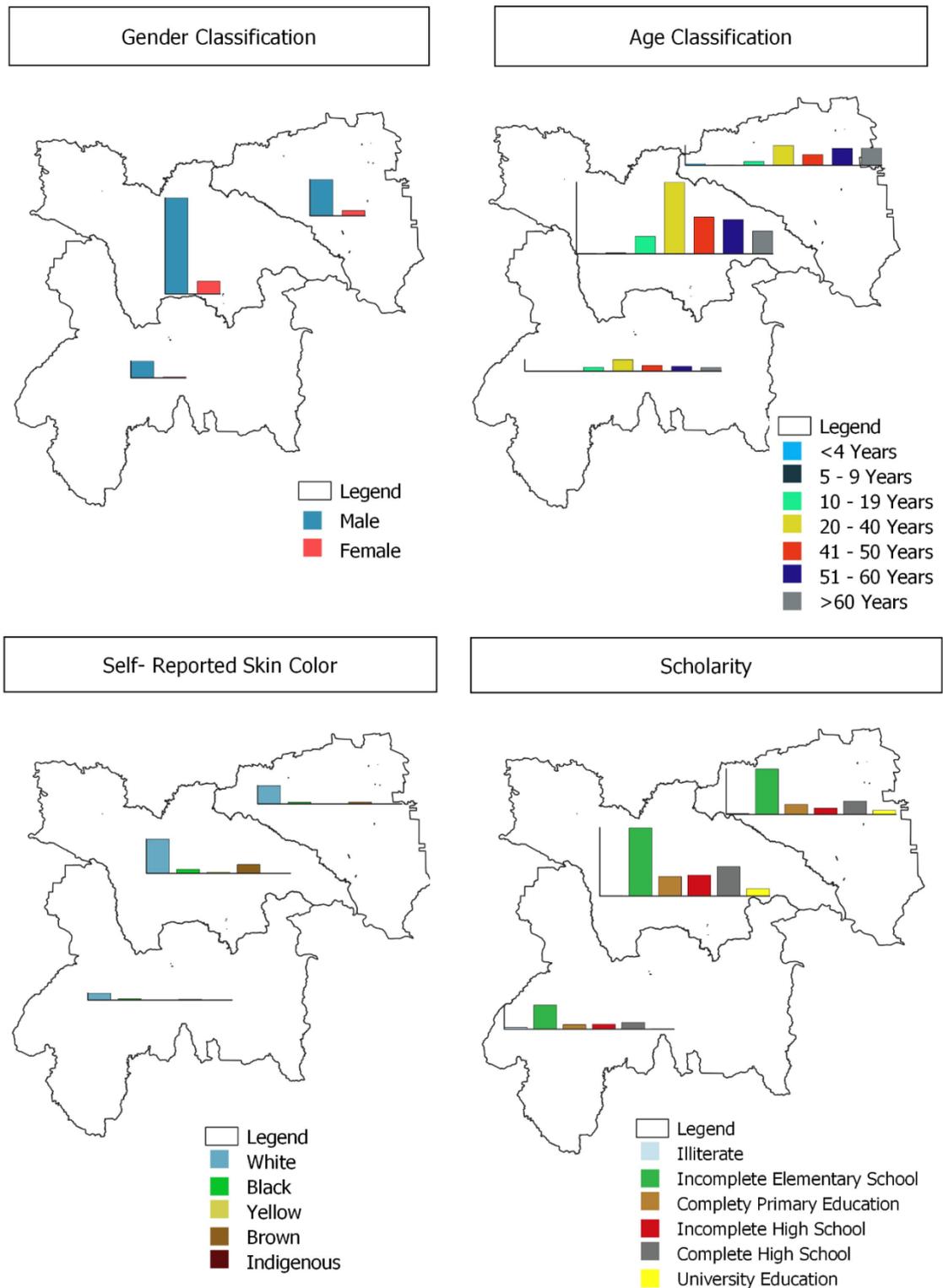


Figura 2: Distribuição de casos de leptospirose de acordo com as variáveis sociais na Mesorregião Centro Oriental, RS, 2010 a 2019.

Indivíduos cuja profissão está relacionada ao trabalho rural foram os mais afetados pela leptospirose. Trabalhadores agropecuários gerais, representaram 40,5% do total de casos

notificados, plantador de fumo (6,5%), trabalhador volante da agricultura e agricultor polivalente, representaram juntos 4,2%. Neste sentido, dentre os fatores de risco ambientais aos quais os casos relataram exposição, o mais freqüente foi a presença ou contato com roedores (100%), seguido por contato com agricultura (95,2%), rios, córrego ou lama (74,2%), criação de animais (66,1%), terrenos baldios (32,5%) e presença de lixo/entulho no local (25%).

A maior parte dos casos notificados ocorreu na zona rural 74,6% (803), seguido por zona urbana 22% (237) e zona periurbana 3,4% (37). Em 45,8% (470) dos casos, a provável fonte de infecção foi domiciliar, seguida por trabalho 39,8% (409), lazer 12,4% (127) e outras atividades 2% (21).

Em relação aos determinantes sociais testados, verificou-se que pessoas com menor nível de escolaridade têm um maior risco de ir a óbito pela doença na Mesorregião Centro Oriental ($p < 0,05$) (Tabela 1). Também foi verificado que pessoas com idade mais avançada têm um risco maior de morrer em decorrência da doença ($p < 0,05$) (Tabela 2). Não foi observada associação entre as variáveis sexo, cor da pele e fatores de risco em relação aos óbitos dos casos notificados ($p > 0,05$).

Tabela 1. Associação entre escolaridade e óbitos por leptospirose na Mesorregião Centro Oriental, RS, 2010 – 2019.

Escolaridade	Casos	Óbitos	Valor de p	Risco relativo (95% CI)
Analfabeto	5	2	-	Ref.
Ensino fundamental incompleto	466	15	0,000	0,080 (0,014 – 0,449)
Ensino fundamental completo	73	3	0,009	0,103 (0,14 - 0,763)
Ensino médio incompleto	71	0	0,000	0,714 (0,447 – 1,041)
Ensino médio completo	109	0	0,003	0,714 (0,447 – 1,041)
Ensino superior incompleto	15	0	0,030	0,714 (0,447 – 1,041)
Ensino superior completo	11	0	0,60	-

Ref.: categoria de referência.

*Somente as associações significativas ($p < 0,05$) estão apresentadas

Tabela 2. Associação entre idade e óbitos por de leptospirose na Mesorregião Centro Oriental, RS, 2010 – 2019

Faixa etária	Casos	Óbitos	Valor de p	Risco relativo (95% CI)
10 – 14	37	1	-	Ref.
20 – 30	213	0	0,018	0,974 (0,924 - 1,026)
15 – 19	76	2	-	Ref.
20 – 30	213	0	0,015	0,973 (0,936 - 1,011)
> 60	190	26	0,009	5,698 (1,317 – 24,657)
20 – 30	213	0	-	Ref.
41 – 50	237	8	0,006	1,035 (1,011 – 1,061)
51 – 60	246	12	0,001	1,052 (1,022 – 1,082)
> 60	190	26	0,000	1,160 (1,096 – 1,229)
31 – 40	236	3	-	Ref.
51 – 60	246	12	0,023	3,983 (1,109 – 14,298)
> 60	190	26	0,000	12,412 (3,694 – 41,698)
41 – 50	237	8	-	Ref.
> 60	190	26	0,000	4,534 (2,001 – 10,271)

51 – 60	246	12	-	Ref.
> 60	190	26	0.001	3,116 (1,528 – 6,356)

Ref.: categoria de referência.

*Somente as associações significativas ($p < 0,05$) estão apresentadas

Discussão

Os resultados encontrados sugerem que a ocorrência da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense está ligada a características do hospedeiro, como, idade laboral e o sexo masculino, porém determinantes sociais e ambientais também, como baixa escolaridade, contato com roedores, criação de animais e agricultura.

A ocorrência de casos de leptospirose em homens foi 7,6 vezes maior que em mulheres, assim como já verificado por outros autores^{3,4,15}, devido à maior chance de exposição a fatores de risco³. A população economicamente ativa, neste estudo representado por pessoas de 20 até 60 anos, representou 75% de todos os casos notificados. Quando comparados a outras faixas etárias, esses são mais ativos, não só por conta das atividades profissionais, mas também, em atividades de lazer que podem trazer maior risco de infecção³.

A ocorrência da doença em pessoas de pele branca foi expressiva. Tratando-se da letalidade, não foi observada diferença estatística entre as diferentes cores de pele. As condições sociais têm impactos na saúde que são associadas a piores condições de vida e acesso a bens e serviços de saúde de qualidade. A leptospirose é uma doença relacionada à pobreza multidimensional (superlotação, violência, educação, pobreza). A situação econômica é um importante determinante da probabilidade de indivíduos e populações se envolverem em comportamentos de risco ou serem expostos a fatores de risco ambientais que afetam direta ou indiretamente sua saúde¹⁶.

A baixa escolaridade está associada com menor acesso a informações e também menor entendimento dessas informações, sendo assim, programas de educação em saúde e outras campanhas, são melhores compreendidas pela população com maiores níveis de escolaridade^{10,16}. Neste estudo foi verificado que um menor grau de alfabetização aumenta o risco de óbito em decorrência da doença. A evasão escolar é um grande problema social no Brasil, sendo que no Brasil grande parte da população recorre ao trabalho em detrimento da escola, na maioria dos casos por necessidade imediata, tanto no ambiente urbano, para jovens

de baixa renda, assim como no ambiente rural¹⁷. Outros autores também encontraram que a leptospirose afeta em sua maioria populações com baixa escolaridade^{18,19}. Porém, em grande parte das notificações analisadas (36,8%), o nível de escolaridade foi ignorado, o que gera uma dificuldade de montar um perfil mais definido da doença nas populações estudadas.

Os municípios da Mesorregião Centro Oriental, em sua maioria, possuem grandes áreas rurais, sendo assim, grande parte das atividades econômicas dos municípios são voltadas para o setor agropecuário, mobilizando um grande número de pessoas para essas áreas, fazendo com que a maior parte dos casos fique concentrado nas áreas rurais. Schneider et al⁹, encontraram que os casos de leptospirose rural no Rio Grande do Sul ocorrem mais em cidades banhadas pelos rios Taquari e Jacuí, onde os municípios da Mesorregião Centro Oriental estão situados. A transmissão ocorreu, principalmente, no ambiente domiciliar, seguida do ambiente de trabalho, mas em porcentagens muito próximas. Esses dados aliados à observação da idade e sexo reforçam a faixa etária laboralmente ativa, salientando o caráter ocupacional da leptospirose, reforçando-a como doença relacionada ao trabalho.

A grande maioria dos casos são de pessoas que afirmam trabalhar com agricultura ou pecuária e desses 6,1% são plantadores de fumo. A plantação de tabaco representa uma grande parcela das atividades econômicas da Mesorregião Centro Oriental. De fato, já foi relatada a existência de correlação entre plantação de fumo e casos de leptospirose, ela provavelmente se dá pelo pH do solo necessário para o crescimento da planta (entre 5 e 6,5) que também é o ideal para o crescimento de alguns sorovares de *Leptospira*⁹.

Barcellos et al.²⁰, avaliaram a distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, relacionando com características geográficas e observaram um número superior de casos em municípios localizados no centro e sul do estado, sugerindo a existência de características ecológicas favoráveis à transmissão da doença em locais de proliferação de roedores e de produção agrícola. De fato, a região de estudo é caracterizada por uma vasta área rural composta, em sua maioria, por pequenos produtores rurais que possuem criação de animais como frangos, suínos e vacas leiteiras. Essa característica pode aumentar a chance do contato com roedores, pois a grande quantidade de ração armazenada, grandes pilhas de lenha e ainda somado a característica da região de manter matas nativas ou matas plantadas de árvores como eucalipto, mantém um ambiente adequado para o desenvolvimento de roedores sinantrópicos e silvestres. Dos casos notificados pelo SINAN, os fatores de risco encontrados em maior porcentagem, para essa região, foram os que possuem relação direta ou indireta com roedores e criação de animais, com armazenamento de grãos e plantio.

Diferentemente do encontrado por Buffon¹⁰ a ocorrência de leptospirose nessa região ocorre menos em áreas urbanas e com fatores de risco menos relacionados a momentos de cheia ou locais de baixa renda. Uma maior ocorrência da presença de roedores pode estar relacionada com a disponibilidade de água, alimento e abrigo que as propriedades rurais têm a oferecer, o que eleva o contato direto e indireto de humanos com o agente etiológico da doença.

Montar um perfil epidemiológico da população afetada pela leptospirose é um grande desafio, pois, algumas informações não foram reportadas ou foram ignoradas no preenchimento das fichas de notificação, dificultando o acesso a informações mais precisas. Devido a falta de informação as ações de saúde voltadas à prevenção e ao tratamento da leptospirose ficam prejudicados, uma vez que não se conhece com muita clareza as características da população afetada. Os registros incompletos e a subnotificação dos casos, acarretam numa dificuldade de se trabalhar com dados secundários, pois a falta de informação limita e compromete a análise dos mesmos⁴. Assim, é importante o incentivo e a capacitação, por parte do serviço de vigilância epidemiológica, dos profissionais de saúde, para que a identificação e a notificação seja corretamente realizada, com o objetivo de se realizar um diagnóstico e um tratamento precoce e a criação de políticas de controle assertivas para as populações mais afetadas. A avaliação dos dados é uma forma de auxiliar os órgãos de saúde na elaboração dos programas de enfrentamento da doença, porém cabe ao serviço de vigilância adotar as medidas de controle e prevenção, orientando os profissionais de saúde e a população sobre os riscos da doença.

A Mesorregião Centro Oriental é dividida em 3 microrregiões de saúde, que foram avaliadas neste estudo. Quando comparamos as microrregiões através de características sociais (neste estudo: sexo, idade, raça e escolaridade), os resultados são similares em todas as regiões. Apesar de todas a dificuldade existente em trabalhar com dados, por conta da falta de informações mais detalhadas e a subnotificação de casos, foi possível verificar que a Mesorregião tem um perfil muito similar em todas as microrregiões, informação que pode ser muito útil para a tomada de decisão por parte das agências de saúde locais, para a criação de políticas de saúde e campanhas assertivas para a diminuição dos casos de leptospirose nesta região.

A leptospirose na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, no período estudado, está relacionada a fatores ambientais e sociais. Devido a falta de informações nas fichas de notificação, muitos dados podem estar invisíveis no sistema, o que dificulta a correta construção do perfil epidemiológico do agravo na região estudada. A incidência da doença na região se dá

principalmente na população da zona rural e está relacionada à agricultura, pecuária e a presença direta e indireta de roedores (silvestres e sinantrópicos).

Bibliografia

1. Dreyfus, A. et al. Leptospira Seroprevalence And Risk Factors in Health Centre Patients in Hoima District, Western Uganda. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 10, n. 8, 2016.
2. Levett, P. N. Systematics of Leptospiaceae. Current Topics Microbiology and Immunology. v.397, p. 11-20, 2015
3. Benacer, D.; Thong, K. L.; Min, N. C.; Verasahib, K.B.; Galloway, R. L.; Hartskeerl, R.A.; Souris, M.; Zain, S. N. Epidemiology Of Human Leptospirosis in Malaysia, 2004-2012. Acta tropica, v. 157, n.1, p. 162–8, 2016.
4. 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.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leptospirose: Situação epidemiológica do Brasil no período de 2007 a 2016. Boletim Epidemiológico, Brasília, v. 49, n.41, 2018.
6. Galan, DI, Roess AA, Pereira SVC, Schneider M. C. Epidemiology of human leptospirosis in urban and rural areas of Brazil, 2000–2015. Plos One. 2021; 16(3): e0247763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247763>.
7. Bharti, A. R.; Nally, J. E.; Ricaldi, J. N.; Matthias, M. A.; Diaz, M. M.; Lovett, M. A.; Levett, P. N.; Gilman, R. H.; Willig, M. R.; Gotuzzo, E.; Vinetz, J. M. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infectious Diseases, v.3, n.12, p.757-771, 2003.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde : Relatório de situação : Rio Grande do Sul / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 5. ed., p. 17. Brasília : Ministério da Saúde, 2011.
9. Schneider, M. C.; Najera, P.; Pereira, M. M.; et al. Leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: Na Ecosystem Approach in the Animal-Human Interface. PLOS Neglected Tropical Diseases. v. 9, n. 11, 2015.

10. Buffon, E.A.M. Vulnerabilidade socioambiental à leptospirose humana no aglomerado urbano metropolitano de Curitiba, Paraná, Brasil: proposta metodológica a partir da análise multicritério e álgebra de mapas. *Saúde Soc.* v.2, n. 27,p.588-604, 2018
11. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=43&dados=26> . Acesso em 20/04/2022.
12. Rio Grande Do Sul. Regiões de Saúde. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, 2021. Disponível em:<https://saude.rs.gov.br/regioes-de-saude>. Acesso em: 12/02/2022.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica . Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único – 3ª. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.18. SIDRA: Sistema IBGE de Recuperação Automática. Disponível em:<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175>. Acesso em 18/05/2022.
15. Lara, J. M. ; Von Zuben, A; Costa, J. V.; et al. Leptospirose no município de Campinas, São Paulo, Brasil: 2007 a 2014. *RevBrasEpidemiol*, v.22, 2019
16. Gutiérrez, J. D.; Martínez-Veja, R. A; Botello, H.;Ruiz-Herrera, F.J.; Arenas-López, L.C.; Hernandez-Tellez; K.D. Leptospirosis in Colombia. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(3):e00118417.
17. CUNHA, Allan Costa; FARIAS, Paulo Sérgio; FRANCISCO, Alexander Ferreira. A vida é um desafio: como a desigualdade social e a evasão escolar caminham juntas no município de volta grande. *Eja em Debate*, v.7, n.12, 2018
18. Souza, V.M.M.; Brant, J.L.; Arsky, M.L.S.; Araújo, W.N. Avaliação do sistema nacional de vigilância epidemiológica da leptospirose – Brasil, 2007. *Cadernos Saúde Coletiva*,v. 18, p.95-105, 2010.
19. Magalhães, V. S.; Acosta, L. M. W. Leptospirose humana em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, de 2007 a 2013: caracterização dos casos confirmados e distribuição espacial. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 28(2):e2018192, 2019.

20. Barcellos, C; Lammerhirt, C. B.; Almeida, M. A. B.; Santos, E. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos. Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro, v.19, n. 5, p.1283-1292, 2003

3.2 Artigo 2

Dinâmica espacial e temporal da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil, 2010 a 2019

COLLING, Laura Brenner; BOHM, Bianca Conrad; SILVA, Suellen Caroline M.;
BRUHN, Fábio Raphael Pascoti

Será submetido a revista Cadernos de Saúde Pública

Dinâmica espacial e temporal da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil, 2010 a 2019

COLLING, Laura Brenner¹; BOHM, Bianca Conrad¹; SILVA, Suellen Caroline M.¹; BRUHN, Fábio Raphael P.²

1 Discente do Programa de Pós-graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

2 Docente da Faculdade de Veterinária da UFPel

Resumo:

O Sul do Brasil possui características que favorecem a ambientação do agente causador da leptospirose, entre elas a elevada frequência de pessoas ligadas a atividade agropecuária e agricultura. Assim, necessárias medidas para facilitar a prevenção e controle da doença, em que além de utilizar de meios como educação em saúde, ou discussão de dados clínicos, é importante também a utilização de ferramentas que busquem identificar esses focos analisando a distribuição dos casos de forma espacial. Em razão disso, esse trabalho teve como objetivo avaliar a distribuição espacial e temporal da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense. Foi realizado um estudo ecológico, a partir dos dados de leptospirose no estado do Rio Grande do Sul, entre os anos de 2010 e 2019 e analisada a dinâmica da doença no estado, por meio de análises estatísticas espaciais e temporais. A leptospirose é uma doença endêmica na mesorregião, com uma taxa de letalidade de 4,1%. A distribuição de casos variou ao longo do período de estudo, porém alguns municípios das três microrregiões registraram uma alta incidência de casos (>20 casos 100mil hab). De acordo com a análise de GAM essas três microrregionais registraram picos do agravo em 2014 e 2019. Foi verificado a associação significativa de variáveis socioeconômicas e ambientais a incidência de leptospirose na mesorregião. A análise desses dados é de extrema valia para os órgãos de saúde, pois é uma forma de analisar o comportamento de diversos problemas de saúde.

Palavras-chave: HotSpot; Incidência; Modelo aditivo generalizado; Sistemas de informação; Zoonose

Introdução

A leptospirose é uma zoonose infecciosa, transmitida pelo contato direto ou indireto com a água contaminada pela urina de animais de diferentes espécies infectados pela bactéria do gênero *Leptospira*. É considerada como uma doença de veiculação hídrica, importante mundialmente por ser um grande problema de saúde pública, e ainda atingir principalmente populações vulneráveis. É uma doença negligenciada, portanto recebe pouca notoriedade comparada a outras infecções^{1,2}.

A leptospirose está presente principalmente em países tropicais e subtropicais, o que está muito relacionado à sobrevivência do agente etiológico em ambientes quentes e úmidos, aspectos presentes nesses locais. Por ter essa característica, é comum uma elevação no número de casos da doença em períodos chuvosos, principalmente em situações de enchentes ou alagamentos. No Brasil, a doença é distribuída em todo o país, com maior incidência de casos na região sudeste e sul^{3,4}.

O Sul do Brasil possui características que favorecem a ambientação do agente causador da leptospirose, entre elas o relevo, os níveis de pluviosidade, inundações, áreas campos alagados, além de questões econômicas, como a elevada frequência de pessoas ligadas a atividade agropecuária e agricultura⁵. Todos esses fatores estão refletidos em números, uma vez que o estado do Rio Grande do Sul apresenta uma das maiores incidências da doença no Brasil⁶, sendo que em 2019, apresentou taxa de incidência de 4,7 casos /100.000 habitantes⁷

Devido a essas questões, medidas que possam ser realizadas, sobretudo nessas áreas de maior transmissão da leptospirose são cada vez mais necessárias para facilitar a prevenção e controle da doença, em que além de utilizar de meios como educação em saúde, ou discussão de dados clínicos, é importante também a utilização de ferramentas que busquem identificar esses focos analisando a distribuição dos casos de forma espacial⁸. Em razão disso, esse trabalho teve como objetivo avaliar a distribuição espacial e temporal da leptospirose na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense.

Metodologia

Foi realizado um estudo ecológico, a partir dos dados de leptospirose no estado do Rio Grande do Sul, entre os anos de 2010 e 2019 e analisada a dinâmica da doença no estado, por meio de análises estatísticas espaciais e temporais, descritos a seguir.

Local de Estudo

O estado do Rio Grande do Sul está situado no extremo sul do Brasil. O território estadual é dividido em 497 municípios, com população estimada em 2020 de 11.422.973

habitantes, possui uma área de 281.730,223 km², com densidade populacional de 37,96 habitantes/km², dos quais 85,1% residiam em áreas urbanas; o IDH era de 0,746⁹. Encontra-se na posição geográfica entre os paralelos 27°03'42" e 33°45'09" de latitude Sul, e 49°42'41" e 57°40'57" de longitude Oeste. O estado é dividido em sete mesorregiões de saúde, organizadas de forma a garantir ações de proteção, apoio diagnóstico, atendimento ambulatorial e hospitalar. A Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense é formada por três microrregiões de saúde: microrregião de Cachoeira do Sul, Lajeado e Santa Cruz do Sul, composta por 54 municípios¹⁰.

Coleta de dados

Desde 2000, a notificação dos casos de leptospirose humana é obrigatória por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN), por meio de um sistema de vigilância passiva. Em 2006, a ficha de notificação foi atualizada para incluir pequenas modificações e passou a vigorar em todo o país em 2007⁴. As informações sobre os casos de leptospirose, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), nos anos de 2010 a 2019, foram coletadas através do banco de dados do sistema DATASUS, Tabnet, do Ministério da Saúde¹¹. Os casos incluídos neste estudo foram confirmados por critérios clínico-epidemiológicos ou laboratoriais de acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde¹².

As variáveis socioeconômicas e de saneamento ambiental avaliadas em relação a incidência da leptospirose na região estudada foram coletadas a partir de sistemas de informação do Atlas Brasil.

Análise estatística

Foi desenvolvido um estudo ecológico de séries temporais e análises espaciais, que possibilitam identificar padrões temporais geográficos da doença no Rio Grande do Sul. A partir dos dados de leptospirose ao longo de 10 anos de observação foram calculadas as taxas de incidência (por 100 mil habitantes) e letalidade (%), utilizando a projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, para cada ano de interesse.

Esses indicadores foram mapeados anualmente nos 54 municípios pertencentes à Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, a fim de se verificar a existência de agrupamentos e, portanto, analisar o risco da doença nas diferentes microrregiões. Além disso, as taxas de incidências foram analisadas por meio de modelos de regressão temporal, a fim de caracterizar o risco da leptospirose ao longo dos anos na região estudada.

Agrupamentos espaciais

Nesta pesquisa foram executadas diferentes análises espaciais, que permitem identificar padrões de fenômenos geográficos, para tanto foi utilizado o sistema terrestre de coordenadas geográficas, considerando a unidade de agregação municipal, para os casos de leptospirose. Assim, foram construídos mapas temáticos anuais referentes à taxa de incidência e letalidade da enfermidade nos 54 municípios pertencentes à Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, e construídos mapas de agrupamento baseados na densidade de Kernel.

A densidade de Kernel é uma técnica que avalia a distribuição de eventos em determinada área. É possível identificar visualmente a concentração do evento e indicar áreas de aglomeração, em que há uma maior ocorrência do fenômeno¹³.

A análise de Kernel foi realizada para detectar quaisquer padrões espaciais e temporais existentes. Essa modelagem buscou identificar áreas (clusters) de maior receptividade para a incidência de leptospirose humana na mesorregião Centro Oriental Rio Grandense, identificando *clusters* de localizações com elevados valores, denominados pontos de calor (hotspots), utilizando a estatística Getis-OrdGi¹⁴.

Os hotspot são observados como pontos centrais, onde há uma intensidade maior do evento analisado na área de estudo, e considerando a distância circular de cada ponto central, executa uma contagem de todos os pontos dentro de um raio de influência da amostra, com a suavização do evento¹⁵. Para visualização da análise de HotSpot, as áreas de maior incidência de leptospirose foram construídas ‘Mapas de Calor’, presente na extensão do Sistema de Informação Geográfica QGIS.

Modelos aditivos generalizados (GAM)

Os modelos aditivos generalizados (GAM) representam uma extensão do modelo linear generalizado, conforme proposto por Hastie e Tibshirani e Hastie e Tibshirani^{16,17}. Os modelos aditivos generalizados representam uma alternativa para modelar relações não lineares que não possuem forma definida¹⁸. Elas são baseadas em funções não paramétricas, chamadas de curvas de suavização, nas quais a forma de associação é definida pelos dados^{17,18}. Os modelos GAM fornecem uma estrutura para generalizar um modelo linear geral, permitindo aditividade das funções não lineares das variáveis¹⁹.

Com esta substituição, não é necessário assumir uma relação linear entre $g(\mu_i)$ e as variáveis explicativas, nem é necessário conhecer previamente a forma da relação, mas é possível estimá-la a partir de um conjunto de dados¹⁸. Essa função estimada, também chamada de curva suavizada, nada mais é do que uma espécie de valores médios de Y_i nas proximidades

de um determinado valor de x_i , que permite descrever a forma, e até mesmo revelar possíveis não linearidades nas relações estudadas, uma vez que não possui a estrutura rígida de uma função paramétrica¹⁸.

Para selecionar o melhor GAM, seguimos Baquero et al.²⁰ que utilizaram a verossimilhança de Poisson e splines cúbicos com 5 nós em todos os preditores. Procedemos com uma verossimilhança de Poisson (treinamos modelos equivalentes com probabilidades binomiais negativas e gaussianas), para ajustar o tipo de spline (cúbico ou cúbico de contração) e o limite superior dos graus de liberdade (df) associados ao spline ($k = df - 1 = \{3,4,5,6,7,8\}$)²⁰.

A fórmula geral do GAM com probabilidade de Poisson foi:

$$y_i \sim \text{Poisson}(Z_i) \\ \log\{E(Z_i)\} = b_0 + \sum s_j(x_{ij}, k)$$

onde y_i foi a observação i , Z_i é o preditor linear para a observação i , b_0 é o intercepto, s_j é o spline para o preditor x_{ij} e k é o número de nós²⁰.

Os modelos GAM permitem uma ampla gama de distribuições para a variável resposta adotada, bem como funções de ligação para medir os efeitos das variáveis redutoras sobre os regressores dependentes, conforme relatado por McCullagh e Nelder e Hastie e Tibshirani^{17,21}. Assim, neste estudo, os GAMs foram ajustados para verificar a associação da ocorrência de leptospirose ao longo do tempo. As taxas brutas na mesorregião foram reajustadas. As variáveis resposta foram os casos notificados observados e confirmados com distribuição de Poisson. O preditor linear dos modelos foi formado pela variável ano de notificação (2007 -2019) (GAM temporal - modelo 1) e Taxa de desocupação (%); % dos ocupados no setor agropecuário; % da população em domicílios com água encanada; % de pessoas em domicílios urbanos com coleta de lixo; Taxa de analfabetismo (%); % de internações por condições sensíveis à atenção primária; % da população urbana atendida por serviços regulares de coleta de resíduos; Índice de Gini; Índice de Theil-L; Índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), PIB per capita, % da população com esgotamento sanitário e % da população com abastecimento de água tratada (Modelo de associação – modelo 2). Foi utilizado uma função de suavização (spline) sendo o termo de deslocamento o logaritmo natural populacional exposto em cada ano de notificação. As análises foram realizadas utilizando o software R e os pacotes “mgcv” e “tidyverse”.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, CAAE 46714421.0.0000, estando de acordo com todos os princípios éticos e legislações vigentes de pesquisas que envolvem seres humanos. Possui dessa forma a garantia do sigilo dos dados e uso apenas para pesquisa.

Resultados

Entre 2010 e 2019 foram confirmados 1242 casos e 52 óbitos por leptospirose na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense. A taxa de incidência média foi de 12,75 casos por 100 mil habitantes e taxa de letalidade de 4,1%. No período, foi observada duas quedas significativas na incidência da leptospirose na mesorregião estudada, nos anos de 2012 e 2016, seguido de aumentos constantes nos anos seguintes, com picos em 2014 e 2019. Os mesmos picos foram observados em todas as microrregiões quando analisadas individualmente, com destaque ao aumento constante na incidência após o ano de 2016 (Figura 1).

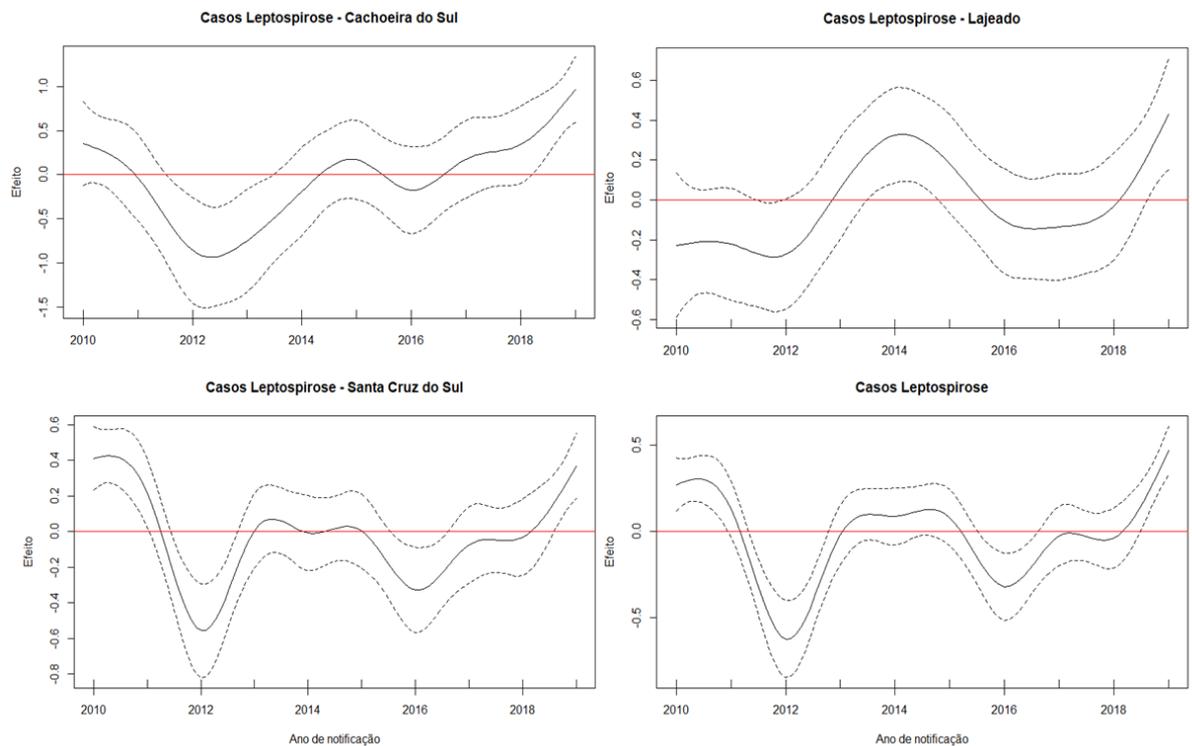


Figura 1. Distribuição temporal da incidência da leptospirose entre 2010 e 2019 nas Microrregiões de Cachoeira do Sul ($R^2=91,9\%$; $p<0,001$), Lajeado ($R^2=84,4\%$; $p<0,01$) e Santa Cruz do Sul ($R^2=99,2\%$; $p<0,001$), que compõem a Mesorregião Centro Oriental ($R^2=99,7\%$; $p<0,001$), Rio Grande do Sul, Brasil, estimada por modelos aditivos generalizados (GAM) com intervalo de confiança a 95% (IC 95%) (modelo 1).

A distribuição espacial de incidência e letalidade de leptospirose nos municípios da Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense está apresentada na figura 2, sendo o último mapa de cada figura a representação da taxa de incidência e letalidade média. Em vários municípios foram observadas altas taxas de incidência de leptospirose, com destaque para Mato Leitão (4,6/ 10 mil hab), Venâncio Aires (4,5/ 10 mil hab) e Vera Cruz (3,4/ 10 mil hab). Ao se observar os mapas de distribuição de incidência, esses municípios se destacam apresentando alta incidência (>20 casos / 100 mil habitantes) durante todo o período de estudo. Os óbitos por leptospirose foram registrados em 33 municípios, totalizando 52 óbitos, sendo o maior número de óbitos registrado em 2010 (9 óbitos, LR= 6,1%). Além disso, observou-se que em 40,7% (22) dos municípios não foi observado nenhum caso em todo o período.

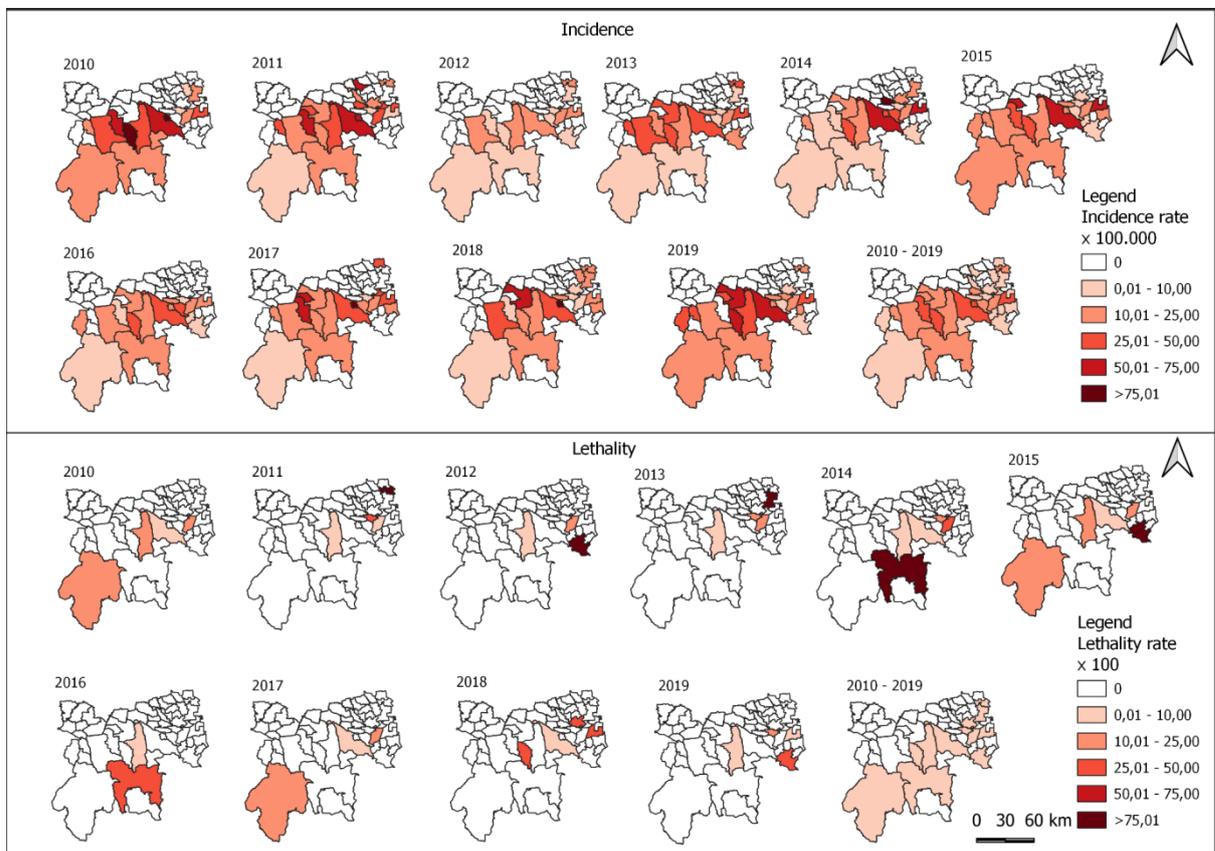


Figura 2. Distribuição espacial da taxa de incidência e letalidade da leptospirose nos municípios da Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, Rio Grande do Sul, 2010 a 2019. (IR x 100.000; LR %).

A figura 3 apresenta mapas anuais das áreas com maior incidência de leptospirose, representadas com níveis de densidade de acordo com a tonalidade. Os municípios dessa área apresentam maior extensão territorial e baixa densidade demográfica. Os hotspots, pontos centrais representados em cor vermelha, demonstram que existe uma concentração elevada de taxas de incidência alta de leptospirose, ao redor observa-se que a tonalidade vai suavizando

(cor amarela) com aglomerados de incidência média e os coldspots, em azul, onde são visualizadas concentrações de baixa incidência. O mapeamento mostra, em todos os anos, hotspots na região da microrregião de Lajeado, ou seja, onde as taxas de incidência são maiores. Possivelmente nesses locais há um risco elevado da transmissão da leptospirose.

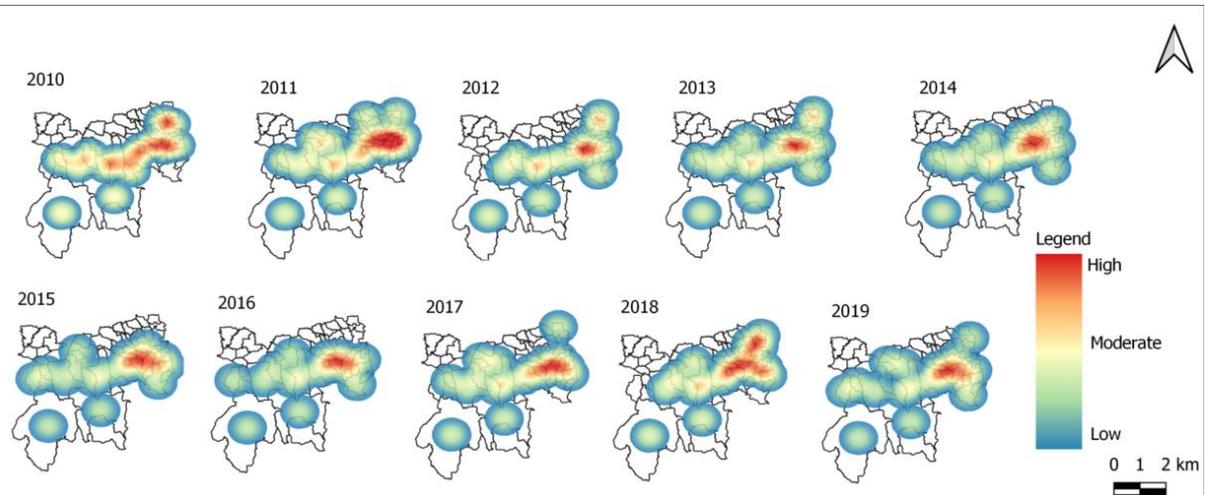


Figura 3. Densidade de Kernel da incidência de Leptospirose, no período de 2010 a 2019, na Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, Rio Grande do Sul.

Dentre as variáveis socioeconômicas e ambientais testadas nos modelos GAM, apenas o PIB per capita, % da população com rede de abastecimento de água e esgotamento sanitário se mostraram positivamente associadas ($p < 0,05$) a taxa de incidência da leptospirose na mesorregião Centro Oriental (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis associadas¹ a taxa de incidência da leptospirose humana na Mesorregião Centro Oriental, Rio Grande do Sul, analisadas por meio de modelo aditivo generalizado múltiplo (GAM)

Variável independente	Coefficiente	Erro padrão	Valor de p
Constante	-12,589135	7,837658	0,108222
PIB per capita	0,022027	0,010173	0,030371
% da população com esgotamento sanitário	0,013618	0,003786	0,000322
% da população com abastecimento de água tratada	0,012381	0,005266	0,000322

¹ $R^2=72,9$; variáveis incluídas no modelo: Taxa de desocupação (%); % dos ocupados no setor agropecuário; % da população em domicílios com água encanada; % de pessoas em domicílios urbanos com coleta de lixo; Taxa de analfabetismo (%); % de internações por condições sensíveis à atenção primária; % da população urbana atendida por serviços regulares de coleta de resíduos; Índice de Gini; Índice de Theil-L; Índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) (modelo 2).

Discussão

Nosso estudo demonstrou a complexidade da ocorrência endêmica da leptospirose em uma região do Rio Grande do Sul de elevado risco, como já identificado por outros estudos que

avaliaram a doença no Brasil em diferentes momentos^{4,8,22}. De fato, em 2019, a taxa de incidência da leptospirose no Brasil foi de 1,73 casos / 100 mil habitantes, no Rio Grande do Sul foi de 6,1 casos/ 100 mil habitantes, enquanto especificamente na mesorregião Centro Oriental, a taxa de incidência média entre 2010 e 2019 foi aproximadamente de 12 casos / 100 mil habitantes. Além disso, vale ressaltar também que o Rio Grande do Sul foi o estado do sul que mais registrou óbitos (28) durante esse ano⁶. Ou seja, a região estudada apresenta elevado risco para leptospirose, o que evidencia a importância dos resultados descritos neste estudo, que avaliou a dinâmica espacial e temporal da doença especificamente nessa região do estado, composta por 54 municípios.

O conhecimento da dinâmica temporal e da relação entre variáveis, particularmente usando nos modelos GAM, é o objetivo de vários pesquisadores. Modelos GAM são uma classe de modelos utilizada para a análise de associações que não apresentam um padrão linear. Esse é a situação que geralmente ocorre com a evolução temporal de doenças infecciosas. Assim, nesse estudo, os modelos GAM incluíram os efeitos não lineares do tempo sobre a taxa de incidência da leptospirose, o que permitiu uma melhor visualização da dinâmica temporal da doença no Rio Grande do Sul, a partir da identificação das tendências temporais e picos significativos da sua ocorrência na região estudada, principalmente nos anos de 2014 e entre 2016 e 2019. De fato, os últimos anos da série temporal estudada demonstraram as dificuldades no controle dessa doença, dado o aumento do número de casos de leptospirose na região estudada.

Nosso estudo verificou que a leptospirose na região estudada está ligada a indicadores de desenvolvimento urbano, uma vez que foi verificado que o PIB per capita, e a proporção da população com rede de abastecimento de água e esgoto sanitário estão positivamente associadas a incidência da leptospirose. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que, no Rio Grande do Sul, as maiores taxas de incidência de leptospirose são associadas ao ambiente rural, característica da região estudada. As mais elevadas incidências do estado estão descritas em regiões litorâneas, de baixa altitude e em locais em que o solo é principalmente destinado ao uso agrícola, e ainda áreas com presença de roedores que são reservatórios da doença²². De fato, Marteli et al.⁸, analisaram dados sobre leptospirose em todo o território nacional e encontraram as maiores incidências para a doença nas regiões norte e sul do país, sendo que na análise da distribuição de Kernel, foi possível observar um hotspot na região aproximada da área de estudo deste trabalho. Descrito por Barcellos et al.²², altas taxas de incidência em diferentes regiões do Rio Grande do Sul em 2001, com uma média de 12,5 casos por 100 mil habitantes, em que os municípios com número de casos significativamente superior estavam localizados na região sul

e central do estado, especificamente aqueles avaliados no presente estudo. Ou seja, observa-se que mesmo após 20 anos, a situação epidemiológica de elevado risco se mantém na região estudada.

A produção e a exportação do fumo estão concentradas na região sul do Brasil, o Rio Grande do Sul e Santa Catarina são responsáveis por pelo menos 80% de toda a produção. A plantação de tabaco representa uma grande parcela das atividades econômicas da Mesorregião Centro Oriental, destacando-se os municípios: Santa Cruz do Sul, Vera Cruz, Candelária, Vale do Sol e Venâncio Aires (maior produtor de tabaco do Brasil). É possível que exista uma correlação entre plantação de fumo e casos de leptospirose, pois pH do solo necessário para o crescimento da planta (entre 5 e 6,5) é, também, o ideal para o crescimento de alguns sorovares de *Leptospira*²³. A plantação do tabaco na região é feita de forma manual, por famílias de pequenos agricultores que fazem isso há gerações²⁴. A população rural do Rio Grande do Sul possui oito vezes mais chance de contrair a leptospirose quando comparados à população que vive em zonas urbanas, sendo que os casos da zona rural concentram-se principalmente nas regiões de plantação de tabaco e plantação de arroz²³.

Observou-se que a distribuição das taxas de incidência apresentou grande variação nos diversos municípios pertencentes a Mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense, sendo que a taxa de incidência foi alta em 16 municípios (>20 casos por 100 mil hab), demonstrando que a leptospirose é uma doença presente nestas localidades, enquanto em 22 municípios (40,7%) a doença não foi registrada em nenhum dos anos avaliados, o que pode refletir falhas na sensibilidade do sistema de vigilância da leptospirose no estado. A leptospirose é uma doença de notificação compulsória imediata, dada a sua importância sanitária, que apresenta uma alta incidência e, mesmo assim, é um agravo negligenciado e subnotificado. A subnotificação ocorre por falta de procura de atendimento médico por parte da população ou falta de um correto diagnóstico, levando a um aumento da taxa de letalidade da doença. Não saber o real impacto sanitário da leptospirose traz grandes preocupações, uma vez que, estima-se que o número de óbitos por leptospirose pode ser 3 vezes maior quando comparados ao número de óbitos por dengue²⁵. Além disso, as notificações que são realizadas de forma incompleta também são um problema, pois a falta de informações dificulta a avaliação dos dados, o que pode impossibilitar a correta identificação dos indivíduos, como também outras informações que são importantes para o desfecho dos casos, além da impossibilidade de montar um perfil epidemiológico da doença nas populações.

A leptospirose possui um amplo espectro de sinais clínicos, tornando o diagnóstico clínico difícil, sendo confundido com diversas outras doenças²⁶. É de grande importância que

os profissionais da saúde sejam treinados para fazer o diagnóstico diferencial e que solicitem exames laboratoriais, sempre que possível, para a correta identificação da doença e, assim, após a confirmação, fazer o correto e mais completo possível preenchimento das fichas de notificação. A correta identificação da doença, além de possibilitar um tratamento assertivo, traz informações sobre o impacto do agravo em determinada região, fazendo com que as ações de saúde voltadas para a prevenção e controle sejam corretamente empregadas. Os registros incompletos e a subnotificação dos casos, acarretam numa dificuldade de se trabalhar com dados secundários, pois a falta de informação limita e compromete a sua análise²⁵. A avaliação dos dados é uma forma de auxiliar os órgãos de saúde na elaboração dos programas de enfrentamento da doença e cabe ao serviço de vigilância adotar as medidas de controle e prevenção, orientando os profissionais de saúde e a população sobre os riscos da doença.

O uso de dados secundários de sistemas de vigilância implica trabalhar com inúmeras limitações. Utilizamos dados secundários onde os casos foram notificados por profissionais de saúde, serviços de saúde e público. Portanto, este relato de caso estava sujeito a viés de classificação incorreta. Assim, o serviço de vigilância epidemiológica municipal deve estar atento e os serviços de saúde sensíveis à notificação desta doença, com profissionais capacitados na identificação de casos suspeitos da doença e notificação, a fim de garantir diagnóstico e tratamento precoces, além de serem atuante na investigação epidemiológica e ações de educação em saúde para a população.

As limitações do estudo foram, entre outras, as dificuldades em fornecer informações sobre as variáveis no banco de dados e a falta de uniformidade na coleta e entrada de dados no banco de dados. No entanto, mesmo com os possíveis vieses de notificação, a análise desses dados é de extrema valia para os órgãos de saúde, pois é uma forma de analisar o comportamento de diversos problemas de saúde e, assim, direcionar esforços e recursos para tornar a vigilância e o controle mais eficazes, além de antecipar situações de risco.

Referências

1. World Health Organization, International Leptospirosis Society. 2003. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. Geneva, Switzerland, p.64
2. De Araújo Filho, Gilson Guedes et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com leptospirose no estado do Pará, no período de 2012 a 2017. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 9036-9045, 2020.

3. Da Silva, Pedro Henrique Batista et al. Perfil epidemiológico da leptospirose no Brasil de 2010 a 2019. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 7, n. 4, p. 34-37, 2020.
4. Galan, DI, Roess AA, Pereira SVC, Schneider M. C. Epidemiology of human leptospirosis in urban and rural areas of Brazil, 2000–2015. *Plos One*. 2021; 16(3): e0247763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247763>.
5. Monique Prado, Ariadine; Voos Vieira, Celso. Análise Espacial De Risco Para Leptospirose No Município De Joinville (SC). *Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, v. 15, n. 34, 2019.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica .Boletim Especial Doenças Negligenciadas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2021.
7. Gonçalves, Bruna Vaz; Barberini, Isis Regina; Furtado, Silvana Krychak. Estudo sobre a epidemiologia da leptospirose na região Sul do Brasil entre os anos 2017 a 2019. *Scire Salutis*, v. 11, n. 1, p. 119-126, 2021.
8. Marteli, Alice Nardoni et al. Spatial analysis of leptospirosis in Brazil. *Saúde em Debate*, v. 44, n. 126, p. 805-817, 2020.
9. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=43&dados=26> . Acesso em 20/04/2022.
10. Rio Grande Do Sul. Regiões de Saúde. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, 2021. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/regioes-de-saude>. Acesso em: 12/02/2022.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica . Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde*: volume único – 3ª. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.

13. Kawamoto, M. T. Análise de técnicas de distribuição espacial com padrões pontuais e aplicação a dados de acidentes de trânsito e a dados de dengue de Rio Claro–SP. 69 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu: Botucatu, SP, 2012.
14. Anselin, Luc. Local indicators of spatial association—LISA. *Geographical analysis*, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995.
15. Bergamaschi, R. B. SIG aplicado à segurança no trânsito—Estudo de caso no município de Vitória–ES. Monografia apresentada ao Departamento de Geografia da UFES. Vitória, 2010.
- 16 Hastie T, Tibshirani R. Generalized additive models: some applications. *Journal of the American Statistical Association*, v. 82, n. 398, p. 371-386, 1987.
- 17 Hastie T, Tibshirani R. *Generalized additive models*. London:Chapman & Hall, 1990.
- 18 Conceição, G. M. D. S., Saldiva, P. H. N., & Singer, J. D. M. (2001). Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbi-mortalidade: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 4(3), 206-219.
19. Ravindra, K., Rattan, P., Mor, S., Aggarwal, A. N. Generalized additive models: Building evidence of air pollution, climate change and human health, *Environment International*, v. 132, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104987>.
20. Baquero, O. S, Santana Lmr, Chiaravallotui-Neto F (2018) Dengue forecasting in São Paulo city with generalized additive models, artificial neural networks and seasonal autoregressive integrated moving average models. *PLOS ONE* 13(4): e0195065.
21. McCullagh, P, Nelder, Ja. *Generalized linear models*. Routledge, 1984.

22. Barcellos, C; Lammerhirt, C. B.; Almeida, M. A. B.; Santos, E. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos. *Caderno de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v.19, n. 5, p.1283-1292, 2003.
23. Schneider, M. C.; Najera, P.; Pereira, M. M.; et al. Leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: Na Ecosystem Approach in the Animal-Human Interface. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 9, n. 11, 2015.
24. Silveira RLL, Dornelles M. A produção de tabaco no sul do Brasil: um olhar geográfico sobre a sua dinâmica produtiva e organização territorial. In: Silveira RLL (Org.). *Tabaco, sociedade e território: relações e contradições no sul do Brasil*. Santa Cruz do Sul: EDUNISC, 2013. p. 17–38.
25. 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
26. Ko, A. I.; Goarant, C.; Picardeau, M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, p. 736–747, 2009.

4 Considerações Finais

A mesorregião Centro Oriental Rio-Grandense possui características que favorecem a ambientação do agente causador da leptospirose, entre elas a elevada frequência de pessoas ligadas a atividade agropecuária e agricultura. Na análise dos fatores de risco verificou-se que pessoas com idade avançada e menor acesso à educação possuem maior chance de morrer em decorrência deste agravo.

A leptospirose é uma doença endêmica na mesorregião, a distribuição de casos variou ao longo do período de estudo, porém alguns municípios das três microrregiões registraram uma alta incidência de casos. De acordo com as análises realizadas, as microrregiões que fazem parte da Mesorregião registraram picos do agravo em 2014 e 2019. Foi verificada a associação significativa de variáveis socioeconômicas e ambientais a incidência de leptospirose. Parcerias entre instituições de ensino e órgãos de saúde são de grande valia para que os dados captados pelas unidades de saúde possam ser avaliados de diversas formas e assim fornecer estimativas precisas da situação de determinada população.

Referências

- ADLER, B.; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, A. *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary Microbiology*, v. 140, n. 3-4, p. 287-296, jan. 2010.
- ALMEIDA, Laerte Pereira de; MARTINS, Luís Fernando da Silva; BROD, Claudiomar Soares and GERMANO Pedro Manuel Leal. Levantamentos soroepidemiológico de leptospirose em trabalhadores do serviço de saneamento ambiental em localidade urbana da região sul do Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 1994 vol.28, n.1, pp. 76-81
- ANGELA RAMOS SILVESTRINI, A.R.S.; MARCOS BRYAN HEINEMANN, M.B.H.; ALESSANDRA MARNIE MARTINS GOMES DE CASTRO, A.M.M.G.C. Leptospirose no contexto da Saúde Única e diretrizes de vacinação. *PUBVET*, v. 14, a. 519, n. 2, p. 1-8, fev 2020.
- ANSELIN, LUC. Local indicators of spatial association—LISA. *Geographical analysis*, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995
- BAQUERO, O. S, SANTANA LMR, CHIARAVALLOTUI-NETO F (2018) Dengue forecasting in São Paulo city with generalized additive models, artificial neural networks and seasonal autoregressive integrated moving average models. *PLOS ONE* 13(4): e0195065.
- BENACER, D.; THONG, K. L.; MIN, N. C.; VERASAHIB, K.B.; GALLOWAY, R. L.; HARTSKEERL, R.A.; SOURIS, M.; ZAIN, S. N. *Epidemiology Of Human Leptospirosis in Malaysia, 2004-2012*. *Acta tropica*, v. 157, n.1,p. 162–8, 2016
- BHARTI, A. R.; NALLY, J. E.; RICARDI, J. N.; MATTHIAS, M. A.; DIAZ, M. M.; LOVETT, M. A.; LEVETT, P. N.; GILMAN, R. H.; WILLIG, M. R.; GOTUZZO, E.; VINETZ, J. M. *Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance*. *Lancet Infectious Diseases*, v.3, n.12, p.757-771, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Leptospirose: Situação epidemiológica do Brasil no período de 2007 a 2016*. *Boletim Epidemiológico*, Brasília, v. 49, n.41, out. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica . *Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde: volume único – 3ª. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.*
- CAMERON, C. E. *Leptospiral structure, physiology and metabolism*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v. 387, p. 21-42, 2015.
- CERQUEIRA, G. M.; PICARDEAU, M. A century of *Leptospira* strain typing. *Infection and Genetic Evolution*, v. 9, n. 5, p. 760-768, 2009.

COSTA F.; HAGAN J.E.; CALCAGNO J.; KANE M.; TORGERSON P.; MARTINEZ-SILVEIRA M.S.; STEIN S.; ABELA-RIDDER, KO AI. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2015.

DREYFUS, A. et al. Leptospira Seroprevalence and Risk Factors in Health Centre Patients in Hoima District, Western Uganda. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 8, 2016.

GULATI, S.; GULATI, A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India*, v. 29, p. 347–29 353, 2012.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G.; Dengue and dengue hemorrhagic fever in the americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology*. v. 27, n.1, p.1–13, 2003.

HARTSKEERL, R. A.; COLLARES, P. M.; ELLIS, W. A. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clinical Microbiology and Infection*, v.17, p.494–501, 2011

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=43&dados=26> . Acesso em 20/04/2022.

KARESH, W. B., DOBSON, A., LLOYD-SMITH, J. O., LUBROTH, J., DIXON, M. A., BENNETT, M., ALDRICH, S., HARRINGTON, T., FORMENTY, P., LOH, E. H., MACHALABA, C. C., THOMAS, M. J. & HEYMANN, D. L. (2012). Ecology of zoonoses: natural and unnatural diseases. *Lancet*, 380:1936-45.

KAWAMOTO, M. T. Análise de técnicas de distribuição espacial com padrões pontuais e aplicação a dados de acidentes de trânsito e a dados de dengue de Rio Claro–SP. 69 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu: Botucatu, SP, 2012.

KO, A.I.; GOARANT, C.; PICARDEAU, M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen, *Nature Reviews Microbiology*, v.7, p.736–747, 2009.

LEVETT, P. N. Systematics of Leptospiaceae. *Current Topics Microbiology and Immunology*. v.387, p. 11-20, 2015.

LILENBAUM, W.; MARTINS, G.; Leptospirosis in Cattle: A Challenging Scenario for the Understanding of the Epidemiology. *Transboundary and Emerging Diseases*. v.61, n.1, p. 63–68, 2014.

MAGALDI, C. Incidência, prevalência e distribuição da leptospirose no Brasil. *Arquivos de Higiene e Saúde Pública* 28:187-197. 1963.

MARTINS, M.H.M.; SPINK, M.J.P. A leptospirose humana como doença duplamente negligenciada no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(3):919-928, 2020.

PETRAKOVSKY, J.; BIANCHI, A.; FISUN, H.; NÁJERA-AGUILAR, P.; PEREIRA, M. A. Animal Leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: Reported outbreaks and literature review (2002–2014). *International Journal Environmental Research and Public Health*, v. 11, n. 10, 10770–10789, 2014.

RAVINDRA, K., RATTAN, P., MOR, S., AGGARWAL, A. N. Generalized additive models: Building evidence of air pollution, climate change and human health, *Environment International*, v. 132, 2019.

RIFATBEGOVIĆ, M.; MAKŠIMOVIĆ, Z.; Serological study of leptospirosis among dairy cattle in Bosnia and Herzegovina. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*. v.35, n.6, p.459-462, 2011.

SAITO, M.; VILLANUEVA, S. Y.; CHAKRABORTY, A.; MIYAHARA, S.; SEGAWA, T.; ASOH, T.; OZURU, R.; GLORIANI, N. G.; YANAGIAHARA, Y.; YOSHIDA, S. Comparative analysis of *Leptospira* strains isolated from environmental soil and water in the Philippines and Japan. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 79, n. 2, 601-609, 2013.

SALGADO, M.; OTTO, B.; SANDOVAL, E.; et al. A cross sectional observational study to estimate herd level risk factors for *Leptospira* spp. serovars in small holder dairy cattle farms in southern Chile. *BioMed Central*, v. 10, n. 126, p. 1-6, 2014.

SANCHES-MONTES, S.; ESPINOSA-MARTINEZ, D.V.; RIOS-MUNOS, C.A.; BERNUNZA-CRUZ, M.; BECKER, I. Leptospirosis in Mexico: Epidemiology And Potential Distribution of Human Cases. *PlosOne*, v.10, n.7, p.1-16, 2015.

SCHNEIDER, M. C.; NAJERA, P.; PEREIRA, M. M.; et al. Leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: Na Ecosystem Approach in the Animal-Human Interface. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 9, n. 11, 2015.

SERGIO, D.M.; FIGUEROA, G.; SAADIA, V.G.M.; ELIZABETH, S.H.; BEATRIZ, R.S.; VICTOR, A.A.; ESPINOZA, J.N. Leptospirosis Prevalence in Patients with Initial Diagnosis of Dengue. *Journal of Tropical Medicine*, v. 2012, n.1, p.1-5, 2012.

SETHI, S.; SOOD, A.; POOJA; et al. Leptospirosis in northern India: a clinical and serological study. *Southeast Asian. Journal of Tropical Medicine and Public Health*, v. 34, n. 4, p. 822- 825, 2003.

SILVA, F. J.; SILVA, G. C. P.; LOFFLER, S. G.; et al. Isolation of *Leptospira* spp. from a man living in a rural area of the Municipality of Cruz Alta, RS, Brazil, *Ciência Rural, Santa Maria*, v.45, n.1, p.47-51, 2015.

SILVEIRA RLL, DORNELLES M. A produção de tabaco no sul do Brasil: um olhar geográfico sobre a sua dinâmica produtiva e organização territorial. In: Silveira RLL (Org.). *Tabaco, sociedade e território: relações e contradições no sul do Brasil*. Santa Cruz do Sul: EDUNISC, 2013. p. 17–38.

SIMÕES, L. S.; SASAHARA, T. H. C.; FAVARON, P. O.; MIGLINO, M. A. Leptospirose – Revisão. *Pubvet*, v. 10, n. 2, p. 138-146, 2016

SUBHARAT, S. Epidemiology, diagnosis and vaccination control of leptospirosis in farmed deer in New Zealand, 2010. 271f. Thesis (Doctor of Philosophy in Veterinary Clinical Science) - Massey University Palmerston North, New Zealand.

TERRAZAS, S.; OLEA, A.; RIEDEMANN S.; TORRES, M.; Prevalencia de leptospirosis em adultos Chile, 2003. Revista Chilena de Infectologia. v.29, n.6, p.641-647, 2012.

YALIN, W.; LINGBING, Z.; HONGLIANG, Y.; JIANMIN, X.; XIANGYAN, Z.; XIAOKUI, G.; UTPAL, P.; JINHONG, Q.; High prevalence of pathogenic *Leptospira* in wild and domesticated animals is an endemic area of China. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. v.4, n.11, p.841-845, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Internation Leptospirosis Society. 2003. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. Geneva, Switzerland,p.64

ZHANG, C.; WANG, H.; YAN, J.; Leptospirosis prevalence in Chinese populations in the last two decades. Microbes and Infection. v.14, n.4, p.317 – 323, 2012.